

国際医療福祉大学審査学位論文（博士）

大学院薬学研究科博士課程

経口血糖降下薬の費用効果分析と  
日本の糖尿病診療ガイドラインへの提言

令和元年度

医療・生命薬学専攻

学籍番号 16R3001 氏名 兼安（星野）貴子

研究指導教員：池田 俊也 先生

副研究指導教員：山田 治美 先生

## 要旨

糖尿病の合併症は糖尿病患者の QoL を低下させ、治療費を高騰させるが、これまでの日本の糖尿病診療ガイドラインには、費用対効果を考慮したと見られる言及はない。

本研究では、先ず国内外における糖尿病合併症の進展予測と医療経済評価モデルの概要をまとめ、各国ガイドラインにおける費用対効果への言及を確認し、経口血糖降下薬の費用効果分析の現状をレビューした。

その結果を踏まえ本研究では、低用量メトホルミンでは効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する追加投与としての経口血糖降下薬の費用効果分析を日本の医療環境を考慮して実施し、合併症の既往のない女性においては SU 薬、同様にない男性においては SU 薬と  $\alpha$ -GI が推奨されるとの結果が得られた。

費用対効果評価の薬価算定への利用が制度化された今、合併症進展を抑制する継続的な治療のためにも、患者の経済的負担軽減に資する情報を吟味し提供することがガイドラインには求められる。

## キーワード

経口血糖降下薬、費用対効果、診療ガイドライン

## Abstract

Diabetic complications reduce quality of life and raise treatment cost of the patients with diabetes. Regardless of the situation, Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes had not mentioned related to cost-effective treatment for the patients.

In the present study, we overviewed the complication prediction and health economic model simulation for type 2 diabetes. We also confirmed cost sensitive reference in the other countries' clinical practice guidelines for diabetes, and reviewed cost-effectiveness reports on the treatment with oral anti-diabetics in Japan and Asian countries.

With the result of above review, we examined the cost-effectiveness of oral anti-diabetics as additional drug for the patients with type 2 diabetes uncontrolled with low-dose metformin from a Japanese health care perspective. Results from the model simulation suggested sulfonylurea is the most cost-effective option for female diabetic patients without any complications while sulfonylurea and alpha-glucosidase inhibitor are preferable options for male diabetic patients without any complications.

Recently, cost-effectiveness assessment is officially introduced to decision making process of drug price in Japan. Japanese Clinical Practice Guideline should examine and provide information led to cost-effective treatment for the patients with type 2 diabetes. That reduces the economic load of the patients with type 2 diabetes and contributes to continuous treatment for preventing further diabetic complication.

#### Keywords

Oral antidiabetics, cost-effectiveness, clinical practice guideline

## 目次

序章. 本論文の構成と用語の定義 .....	1
第1章. 背景と目的.....	4
1. 世界と日本における糖尿病の概況.....	4
1-1 世界における糖尿病の概況.....	4
1-2 日本における糖尿病の概況.....	5
第2章. 糖尿病合併症の発症・進展予測と医療経済評価モデル.....	8
2-1 糖尿病の合併症の発症・進展予測.....	8
2-1-1 欧米の主な疫学研究と発症進展予測 .....	8
2-1-2 日本の主な疫学研究と発症進展予測 .....	10
2-1-3 国内外における糖尿病患者の心疾患、脳卒中の予測モデル.....	13
2-2 糖尿病の医療経済評価モデル.....	14
2-2-1. UK Prospective Diabetes Study Outcome Model (UKPDS OM) .....	14
2-2-2. CORE Diabetes Model.....	15
2-2-3. Cardiff Diabetes Model .....	16
2-2-4. 新たな医療経済評価モデルの構築にあたって.....	17
第3章. 糖尿病診療ガイドラインと医療経済評価.....	21
3-1 英国 (National Institute for Health and Care Excellence :NICE) .....	21

3-2	米国 (American Diabetes Association :ADA)	21
3-3	中国 (Chinese Diabetes Society: CDS)	22
3-4	韓国 (Korean Diabetes Association : KDA)	22
3-5	日本 (The Japan Diabetes Society: JDS)	23
第4章. 2型糖尿病治療薬の費用効果分析報告の現状		24
4-1	レビューの目的	24
4-2	レビューの方法	25
4-3	レビューの結果	26
第5章. 費用効果分析の目的と方法		29
5-1.	目的	29
5-2.	方法	31
5-2-1	モデルと確率パラメーター	31
5-2-2	分析の立場、分析期間	36
5-2-3	費用パラメーター	36
5-2-4	効用値	39
5-2-5	臨床パラメーター	40
5-2-6	アウトカムの選択と評価、分析ソフトウェア	44
5-2-7	感度分析	44

5-2-8 年齢階層別のサブ解析 .....	46
5-2-9 倫理的配慮 .....	46
第6章. 費用効果分析の結果 .....	47
6-1. パラメーターの抽出.....	47
6-1-1. 合併症発生率.....	47
6-1-2. 合併症治療費用 .....	49
6-1-3. 合併症を伴わない費用(薬剤費用を除く).....	50
6-2. 費用効果分析の結果 (基本分析) .....	51
6-3. 感度分析.....	54
6-3-1. 一元感度分析 .....	54
6-3-2. シナリオ分析 .....	57
6-3-3 確率感度分析 (PSA) .....	60
6-4. 年齢階層別のサブ解析 .....	63
6-4-1 女性におけるサブ解析 .....	63
6-4-2 男性におけるサブ解析 .....	68
第7章. 考察.....	72
7-1. 日本の糖尿病合併症の発症・進展予測と新たな医療経済評価モデルのコンセプト .....	74

7-2. 日本の糖尿病診療ガイドラインにおける医療経済評価の可能性 .....	79
7-3. 日本の糖尿病診療ガイドラインへの提言 .....	81
7-4. 本研究の限界と今後の課題 .....	83
第8章. 総括 .....	85
謝辞 .....	87
利益相反 .....	87
文献一覧 .....	88
参考資料 .....	108
図 1 世界の糖尿病人口(20-79 歳) .....	4
図 2 世界の糖尿病関連医療費 .....	5
図 3 「糖尿病が強く疑われる者」の推計人数の年次推移 (20 歳以上、男女計) .....	5
図 4 国民医療費・対国内総生産・対国民所得比率の年次推移 .....	6
図 5 糖尿病医療費の推移 (国民医療費の概況より作図) .....	6
図 6 糖尿病患者を含む疫学研究・大規模臨床試験 .....	24
図 7 マルコフコホートモデル .....	32
図 8 論文検索フローチャート .....	42
図 9 基本分析 (女性) .....	52



図 10	基本分析（男性） .....	52
図 11	一元感度分析（女性_SU 薬 vs メトホルミン） .....	54
図 12	一元感度分析（女性_SU 薬 vs SGLT-2 阻害薬） .....	55
図 13	一元感度分析（男性_SU 薬 vs $\alpha$ -GI） .....	56
図 14	一元感度分析（男性_SU 薬 vs SGLT-2 阻害薬） .....	57
図 15	感度分析 PSA（女性_メトホルミン vs SU 薬） .....	60
図 16	感度分析 CEAC 女性 .....	61
図 17	感度分析 PSA（男性_ $\alpha$ -GI vs SU 薬） .....	62
図 18	感度分析 CEAC 男性 .....	63
図 19	サブ解析 65 歳から 30 年の試算（女性） .....	64
図 20	サブ解析 75 歳から 20 年の試算（女性） .....	64
図 21	サブ解析 85 歳から 10 年の試算（女性） .....	65
図 22	サブ解析の感度分析 65 歳から 30 年（女性） .....	66
図 23	サブ解析の感度分析 75 歳から 20 年（女性） .....	66
図 24	サブ解析の感度分析 85 歳から 10 年（女性） .....	67
図 25	サブ解析 65 歳から 30 年の試算（男性） .....	68
図 26	サブ解析 75 歳から 20 年の試算（男性） .....	68
図 27	サブ解析 85 歳から 10 年の試算（男性） .....	69

図 28	サブ解析の感度分析 65 歳から 30 年（男性） .....	70
図 29	サブ解析の感度分析 75 歳から 20 年（男性） .....	70
図 30	サブ解析の感度分析 85 歳から 10 年（男性） .....	71
表 1	医療経済評価モデルにおける主な糖尿病の合併症と治療による副作用 .....	20
表 2	医中誌・PubMed の検索式と検索結果 .....	26
表 3	日本・アジアにおける 2 型糖尿病治療薬(インスリン以外)の費用効果分析報告 .....	28
表 4	対象集団の患者背景と合併症発生率 .....	33
表 5	重症低血糖の発現率（件／人・年） .....	34
表 6	各種イベント発生頻度の調整係数.....	34
表 7	生命表死亡率（件／人・年） .....	35
表 8	各種合併症からの死亡率（件／人・年） .....	35
表 9	合併症に伴う年間費用、重症低血糖の年間処置費用.....	36
表 10	分析対象医薬品 .....	38
表 11	合併症に伴う効用値の低下 .....	39
表 12	基本分析の有効性 .....	42
表 13	基本分析の安全性 .....	43

表 14	各種パラメーターの分布 .....	46
表 15	各種薬剤治療における合併症発生率 (Amputation) .....	47
表 16	各種薬剤治療における合併症発生率 (Blindness) .....	47
表 17	各種薬剤治療における合併症発生率 (Stroke) .....	48
表 18	各種薬剤治療における合併症発生率 (ESRD) .....	48
表 19	各種薬剤治療における合併症発生率 (CHD) .....	49
表 20	各種合併症治療費用.....	50
表 21	基本分析の詳細 (女性) .....	53
表 22	基本分析の詳細 (男性) .....	53
表 23	シナリオ分析 DPP-4 阻害薬の効果 .....	58
表 24	シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 90%に引き下げた場合 (女性) .....	58
表 25	シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 90%に引き下げた場合 (男性) .....	59
表 26	シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 50%に引き下げた場合 (女性) .....	59
表 27	シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 50%に引き下げた場合 (男性) .....	59

表 28	合併症発生率 女性 (per patient-years) .....	78
表 29	合併症発生率 男性 (per patient-years) .....	79
表 30	国内外における糖尿病患者の心疾患予測モデル(2-1-3) .....	108
表 31	国内外における糖尿病患者の脳卒中予測モデル(2-1-3) .....	110
表 32	その他、費用効果分析に汎用されている医療経済モデル .....	111
表 33	経口血糖降下薬の薬剤価格 (SU 薬の第一、第二世代。チアゾリジン薬を除く。) 2019/12 現在 .....	113
表 34	合併症を伴わない費用(薬剤費用を除く) .....	117

## 序章. 本論文の構成と用語の定義

### 本論文の構成

本論文ではまず、第1章で世界と日本における糖尿病の状況を概観し、第2章では経口血糖降下薬（Oral antidiabetics: OAD）の医療経済評価に用いられているモデルの特徴を日本や欧米における糖尿病の疫学研究との関連を含めて述べた。第3章では、海外の糖尿病診療ガイドラインと医療経済評価の状況を日本における課題と共に挙げ、第4章では、日本やアジアにおける OAD の費用効果分析報告の現状を紹介した。それらの状況を踏まえ、第5章以降では、低用量メトホルミンでは効果不十分な2型糖尿病患者に対する追加投与(second line)としての OAD の費用効果分析を日本の医療環境を考慮し検討した。本論文の最後では、これらの知見を元に日本の糖尿病診療ガイドラインへの提言を行った。

### 用語の定義

QoL : Quality of Life : 生活の質<sup>1</sup>

健康関連 QOL（Health-related quality of life: HRQOL）は以下2つの尺度に大別される。

- ・プロファイル型尺度：患者の QoL を（主に多次元で）測定する
  - 全般的（generic）尺度：どの疾患でも使用できる（例）SF-36 など
  - 疾患特異的（disease specific）尺度：特定の疾患を対象に開発された尺度

(例) 糖尿病領域では、DQOL、DTSQ など

・インデックス型尺度：医療経済評価で用いる QOL 値の測定ができるものがある

LY : life year 生存年

Utility : 効用値<sup>1</sup>

インデックス型尺度の一つ。健康状態全般について価値付けを行い一つの数字で表す。

QALY: Quality adjusted life year 質調整生存年<sup>2</sup>

LY を QoL(Utility)で重みづけした数値。効果指標の一つ。

CEA : cost-effectiveness analysis 費用効果分析<sup>3</sup>

健康改善を目的とした医療行為を、その効果と費用の両面から評価する方法。効果として、生存年数の延長 (Life Years Saved) や中間的な尺度 (血圧値等) を用いる。

CUA: cost-utility analysis 費用効用分析<sup>2</sup>

CEA において高価値に QALY を用いたものをいう。様々な薬や医療行為、予防活動などについて評価結果を比較することが可能。

ICER: incremented effectiveness ratio 増分費用効果比<sup>4</sup>

効果 1 単位増加あたりの増加費用。ICER = 増分費用 ÷ 増分効果

Dominant : 優位

CEA において、検討する医療行為 (薬剤) が対照となる医療行為 (対照薬) に比して、効果が高く費用も安い (more effective with lower cost) 場合を指す。

Dominated : 劣位<sup>5</sup>

CEA において、検討する医療行為（薬剤）が対照となる医療行為（対照薬）に比して、効果が低く費用も高い(*less effective with higher cost*)場合を指す。

CEAC: *cost-effectiveness acceptability curve* 費用効果受容曲線<sup>5</sup>

検討する医療行為（薬剤）の ICER が閾値以下となる確率を評価する。増分費用と増分効果の散布図上の閾値直線の下側に位置する点の個数が、散布図全体の点個数に対してどの位の割合になっているかを表している。

WTP: *willingness to pay* 支払い意思法<sup>4</sup>

医療行為の効果に対する金銭的評価法。医療行為にいくらまで支払えるかを調査する。

ICER の閾値<sup>5</sup>

費用対効果が良いとみなせる上限の値。各国の経済状況に応じた WTP により決まると考えられている。日本では中央社会保険医療協議会において 500 万円/QALY が価格調整不要の値とされた<sup>6</sup>。

HTA : *Health Technology Assessment* 医療技術評価

## 第1章. 背景と目的

### 1. 世界と日本における糖尿病の概況

#### 1-1 世界における糖尿病の概況

IDF Diabetes Atlas 9<sup>th</sup> edition (2019)<sup>7)</sup>によると世界の成人(20-79歳)における糖尿病患者数は、年々増加し2019年には463 million(4億6,300万人)に上ると推計されている。

(図1)

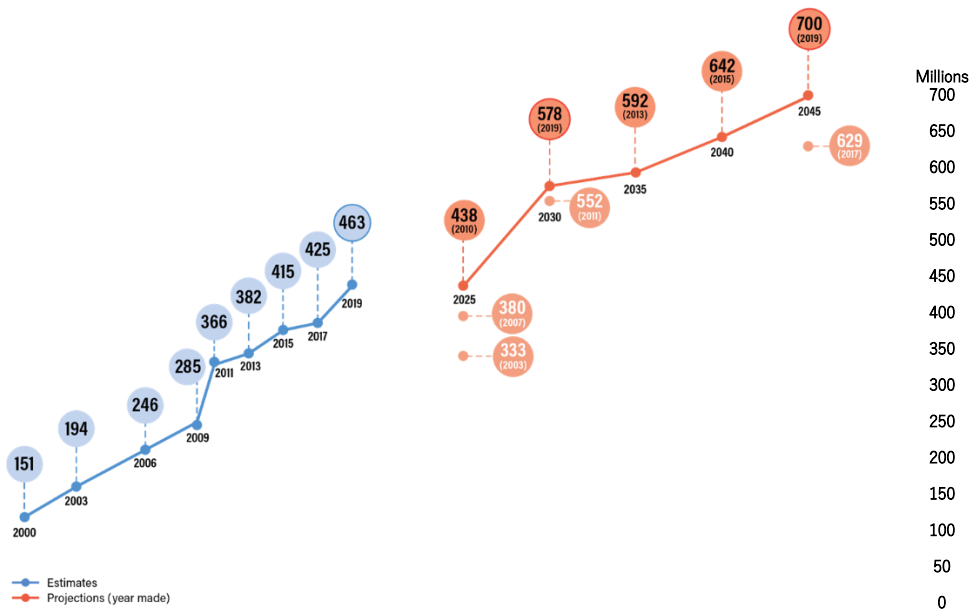


図1 世界の糖尿病人口(20-79歳)

それに伴い医療財政支出も年々増加し、2019年にはUSD 760 billion(7,600億ドル)に上ると推計され、国家財政や保健システムだけでなく、患者の家計における負担の増大がDiabetes Atlas 9<sup>th</sup> edition (2019)で指摘されている。(図2)



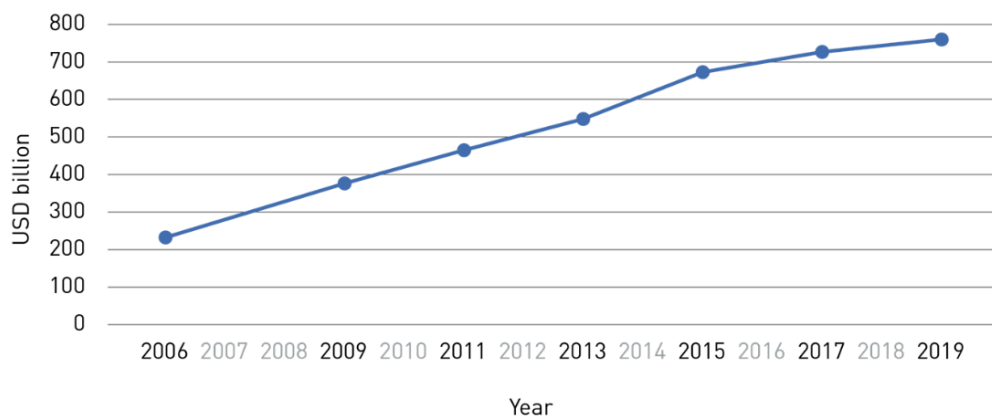


図 2 世界の糖尿病関連医療費

### 1-2 日本における糖尿病の概況

日本における糖尿病人口は、厚生労働省による平成 28 年（2016 年）度国民健康・栄養調査の結果<sup>8</sup>によると、成人（20 歳以上）の糖尿病有病者は約 1,000 万人と推計されており、平成 9 年（1997 年）以降一貫して増加を続けている。（図 3：文献 8 より抜粋。）

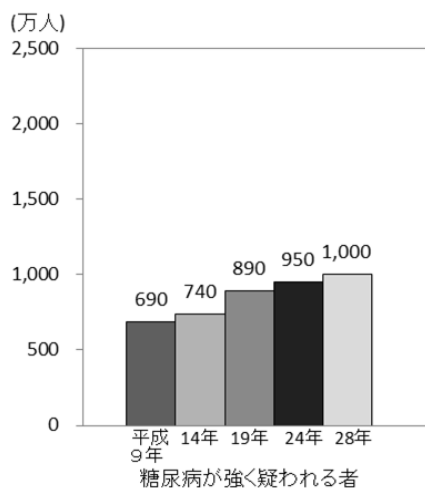


図 3 「糖尿病が強く疑われる者」の推計人数の年次推移（20 歳以上、男女計）

医療費は、国民医療費の概況<sup>9</sup>によると図 4 のように平成 29 年（2017 年）度は 43 兆 710

億円、前年度の 42 兆 1,381 億円に比べ 9,329 億円、2.2 %ほど増加し、平成 29 年（2017 年）度の糖尿病医療費も 1 兆 2,239 億円と、前年度の 1 兆 2,132 億円に比べ 107 億円、0.88 %の増加が報告されている。

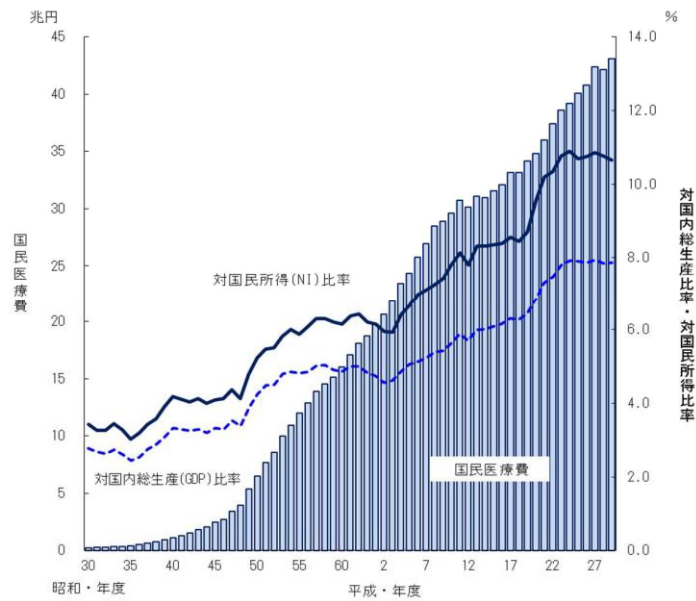


図 4 国民医療費・対国内総生産・対国民所得比率の年次推移

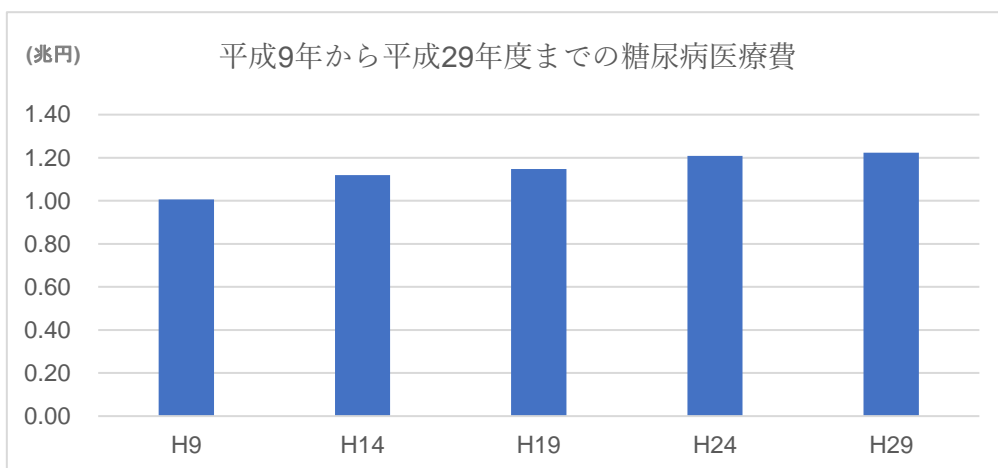


図 5 糖尿病医療費の推移（国民医療費の概況より作図）

この医療費に含まれる糖尿病の合併症は糖尿病を主病名として保険請求を行った場合の  
治療費用のみを計上しており、糖尿病に伴う合併症であっても合併症を主病名とした治療  
費は含まれていない。そのため、糖尿病関連医療費の総額は概況の報告値よりも大きいこ  
とが推察される。

## 第2章. 糖尿病合併症の発症・進展予測と医療経済評価モデル

日本糖尿病学会は、糖尿病診療ガイドライン 2019<sup>10</sup>で、糖尿病治療の目標を「高血糖に起因する代謝異常を改善することに加え、糖尿病に特徴的な併発症の発症、増悪を防ぎ、健康人と変わらない生活の質（QoL）を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある。」としている。糖尿病の合併症は QoL を低下させる<sup>11</sup>だけでなく、治療費用を高騰させ<sup>12</sup>患者の負担を増大させる。そのため糖尿病治療の医療経済評価では、長期に渡る合併症の発症や進展を予測し、QoL や治療費用に対するそれらの影響を推計するモデルが必要となる。

### 2-1 糖尿病の合併症の発症・進展予測

糖尿病の合併症の発症や進展を予測するモデルには、様々な疫学研究の成果が利用されている。以下では主な欧米・日本の糖尿病における疫学研究を挙げ、それらの成果がどのように予測に応用されているかを述べる。

#### 2-1-1 欧米の主な疫学研究と発症進展予測

##### United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) <sup>13</sup>

5 千人を超える 2 型糖尿病患者を対象に、血糖コントロールによる合併症の抑制が検討された英国の大規模臨床試験。（1977 年から 1997 年に実施。）多くのサブ解析が実施され

ている。主要なものとしては、10年間の追跡で血糖コントロールによる細小血管障害の抑制が確認された報告<sup>14</sup>(UKPDS 33)と、20年間の追跡で大血管障害の抑制が確認されたとの報告<sup>15</sup>(UKPDS 80)が挙げられる。UKPDS 33の結果から、患者の背景情報から心疾患や脳卒中の発症を予測するモデル UKPDS risk engine<sup>16, 17</sup>が開発された。UKPDSでは臨床パラメーターだけでなく、QoL<sup>18</sup>や効用値<sup>19</sup>、費用データ<sup>20,21</sup>も検討しており、後述する UKPDS Outcomes Model (UKPDS OM)を開発する礎となった。UKPDS 80の結果を受けて UKPDS OM は改良され、現在は UKPDS OM2 がリリースされている<sup>22</sup>。

#### The Framingham heart study<sup>23</sup>

米国の Framingham 在住の住民を対象に 1948 年から開始された疫学研究で、現在も観察が続けられている。心血管疾患の原因となる因子および自然歴を長期間観察し明らかにした。研究からは各種の心疾患の発症予測モデルだけでなく、臨床パラメーターから糖尿病や高血圧、脂肪肝などの発症を予測するモデルも開発されている。

#### The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified

#### Release Controlled Evaluation (ADVANCE)<sup>24</sup>

20 か国 1 万人以上の 2 型糖尿病患者を対象に、Glycated hemoglobin A1c (HbA1c)値 $\leq$  6.5 %を目標とする強化療法により、主要な大血管障害と細小血管障害イベントの抑制が

検討された大規模臨床試験。(2001年から2007年に実施。)強化療法により主要な大血管イベントと細小血管イベントが有意に低下したが、重症低血糖の発現は増加した。この試験の患者情報を上述の Framingham と UKPDS OM に適用し、その合併症発症の予測値と ADVANCE 試験の合併症発症の実測値を比較検討した<sup>25</sup>。その結果、予測値と実測値には齟齬が見られ、新しい ADVANCE cardiovascular risk model<sup>26</sup>が開発されることとなった。現在、5年を超える追跡結果 ADVANCE-ON の結果も加味した ADVANCE risk engine<sup>27</sup>が公開されている。

#### 2-1-2 日本の主な疫学研究と発症進展予測

##### 久山町研究<sup>28</sup>

福岡県久山町在住の住民を対象に1961年から開始された疫学研究で、現在も観察が続けられている。心血管疾患の原因となる因子および自然歴を長期間観察し明らかにした。研究からは心血管疾患の発症予測モデルだけでなく、糖尿病の発症を予測するモデルも開発されている。

##### The Japan Diabetes Complications Study (JDCS)<sup>29</sup>

2型糖尿病患者に対し、生活習慣指導を中心とした強化治療介入の効果を検討し、病態的特徴も明らかにした大規模臨床試験。(1995年から2003年に実施。)日本全国59の医

療機関で治療を受けた 2,033 名を対象としている。ベースラインで経口血糖降下薬を投与されていた患者は、男性で 64.2 % 女性で 66.7 %であった<sup>30</sup>。また、追跡 7.8 年での虚血性心疾患発生率が 0.0106 件／人・年（男性）および 0.0068 件／人・年（女性）、脳血管障害発生率が 0.0085 件／人・年（男性）および 0.0070 件／人・年（女性）であった<sup>31</sup>。

この試験から、生活習慣介入に合併症予防効果があることが示され、日本人における細小血管障害と大血管障害のリスクが諸外国と異なることが明らかにされた。

#### The Japanese Elderly Intervention Trial (J-EDIT)<sup>32</sup>

高齢糖尿病患者 160 名を対象に、動脈硬化の危険に対し積極的な介入を行う治療の効果を検討した臨床試験。（2006 年から 2017 年に実施。）ベースラインで経口血糖降下薬を投与されていた患者は、conventional 群で 60.7%、intensive 群で 60.7%であった<sup>33</sup>。この試験では、細小血管障害や動脈硬化性疾患のイベント、心身機能などを評価し、高齢者への介入において留意すべき点が導き出された。

#### JJ-risk engine (JDCS /J-EDIT risk engine)<sup>34</sup>

JDCS と J-EDIT の被験者データから、日本人の 2 型糖尿病患者における、CHD と脳卒中の発症およびリスク因子の関連を検討し、これらの合併症発症の予測モデルを開発し

た<sup>35</sup>。日本人の心疾患や脳卒中の発症予測を UKPDS risk engine で行った場合、その算出値は JDCS の実測値や JJ-risk engine の予測値より高いことも報告している。

#### The Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC)<sup>36</sup>

国立がん研究センターが中心となり、地域住民を対象として 1990 年より開始された多目的コホート研究。アンケート調査により糖尿病の既往や検診時の血糖検査などにおいて糖尿病と判定される人々を含む。糖尿病とがん、循環器疾患、死亡リスクなどの関連を明らかにしている。研究からは各種の心疾患の発症予測モデルも示されているが、糖尿病患者に特化したモデルではない。

#### Japan Diabetes Optimal Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases (J-DOIT3)<sup>37</sup>

2 型糖尿病患者を対象に、HbA1c 値 $\leq$ 6.2 %を目標とする強化療法により、主要な大血管障害と細小血管障害イベントの抑制が検討された大規模臨床試験。(2006 年から 2016 年に実施。) 日本全国 81 の医療機関で治療を受けた 2,542 名を対象としている。ベースラインで経口血糖降下薬を投与されていた患者は、従来治療群で 78.7 % 強化治療群で 75.1 %であった<sup>38</sup>。また、大血管障害の既往は、従来治療群で 11.2 %、強化治療群で 11.5 %であった。追跡 8.5 年での冠動脈イベント発生率は 0.0045 件/人・年 (intensive



群) 0.0052 件／人・年 (conventional 群)、脳血管障害発生率は 0.0016 件／人・年

(intensive 群) 0.0039 件／人・年 (conventional 群) であった<sup>39</sup>。この試験から、強化療法により主要な脳血管障害と細小血管障害の発症が有意に低下したこと、重症低血糖の発現も少なかったことが報告されている。この試験のデータを利用した合併症の発症予測モデルは 2020 年 1 月現在も示されていない。

#### 診療録直結型の全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS) <sup>40,37</sup>

日本糖尿病学会と国立国際医療研究センターにより 2015 年より開始された包括的なデータベースの構築整備事業。糖尿病治療の費用対効果の評価も視野にいた J-DREAMS に は 2018 年末までに 5 万 4 千例を超える患者が登録されている。

#### 2-1-3 国内外における糖尿病患者の心疾患、脳卒中の予測モデル

UKPDS や ADVANCE から得られたモデルは主に糖尿病領域で、Framingham から得られたモデルは主に循環器領域で利用されている。糖尿病合併症の中でも死亡率の高い<sup>41</sup> 心疾患、脳卒中の予測モデルを参考資料の表 17-18 にまとめた。

## 2-2 糖尿病の医療経済評価モデル

Asche らは 2014 年のレビュー<sup>42</sup>で、OAD の評価に汎用されているモデルとして、UK Prospective Diabetes Study Outcome Model、CORE Diabetes Model、Cardiff Diabetes Model の 3 つを挙げている。以下ではこの 3 つのモデルの概要とそれらを日本の 2 型糖尿病患者に適用し、医療経済評価を行う場合に検討すべき課題について簡単に述べる。2-2-4 ではそれらを踏まえ、新たなモデル構築にあたっての留意事項をまとめる。

### 2-2-1. UK Prospective Diabetes Study Outcome Model (UKPDS OM)<sup>43</sup>

UKPDS OM は 2-1 で挙げた UKPDS で得られた患者レベルの臨床及び費用データを元に、2 型糖尿病の合併症(心筋梗塞、狭心症、脳卒中、心不全、四肢切断、透析、失明)の発症や死亡だけでなく、寿命や効用値の減少、治療費の増加を経時的に予測する離散時間型、モンテカルロ、マイクロシミュレーションモデル。個々の患者の背景情報(糖尿病の罹病期間や血糖・血圧・脂質などのリスクファクター、合併症の既往など)から個々の合併症の発症頻度を予測し、合併症相互の影響も加味して、続発する合併症や死亡を予測する。治療介入の効果は、血糖・血圧・脂質などのリスクファクターの変化をもってモデルに反映することができる。

オリジナル(UKPDS OM1)は 2004 年にリリースされ、10 年の追跡結果を反映した update 版(UKPDS OM2)が 2013 年より提供されている。このモデルのコアとなる

(個々の患者の背景情報や臨床パラメーターの変化から個々の合併症の発症頻度を予測する) 部分は、後述する他のモデルに利用されている。

UKPDS OM は英国での研究を元に行っていることから、モデルにより算出される合併症の発症頻度や死亡率はコーカシアンが中心となる。個々の患者背景としてアジア人の選択も可能であるが、アジア人はインド系を中心としている<sup>44</sup>ため、日本の疫学研究の報告値とは乖離が見られる。日本における医療経済評価に用いる場合には、発生頻度の補正を行う必要がある。

#### 2-2-2. CORE Diabetes Model<sup>45</sup>

The Centre for Outcomes Research (CORE) Diabetes Model (現在は、IQVIA -CORE-Diabetes-Model)は、臨床試験や疫学研究から得られた患者レベルの臨床及び費用データを元に、2型だけでなく1型糖尿病の合併症(狭心症、心筋梗塞、心不全、脳卒中、末梢血管障害、網膜症、黄斑浮腫、低血糖、ケトアシドーシス、腎症や透析、足病変や四肢切断)の発症や死亡を経時的にサブモデルで予測し、寿命や効用値の減少、治療費の増加を予測するマルコフベースのモンテカルロ、マイクロシミュレーションモデル。治療介入の効果は、血糖・血圧・脂質などのリスクファクターの変化のほか、死亡率などもモデルに反映することができる<sup>46</sup>。リスクファクターによる長期の合併症の発症予測では、UKPDS

OM2, the ADVANCE-risk-engine, the Swedish-National-Diabetes-Register, the

Fremantle-study などの発症頻度予測が加味されている。

2004年に初版がリリースされ、時々の update を経て 2019年からは version 9.5 を提供している。

アジア人を含む研究としては ADVANCE が採用され、validation にも利用されているが、ADVANCE のアジア人は中国、インド、マレーシア、フィリピン系である<sup>47</sup>ため、日本の疫学研究の報告値とは乖離が見られる可能性がある。日本における医療経済評価に用いる場合には、発生頻度の補正や感度分析での検討を行う必要がある。

### 2-2-3. Cardiff Diabetes Model<sup>48</sup>

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) や the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study、UKPDS で得られた患者レベルの臨床及び費用データを元に、1型及び2型糖尿病の合併症(大血管、細小血管障害、低血糖)の発症や死亡だけでなく、寿命や効用値の減少、治療費の増加を予測する固定時間増分確率的シミュレーションモデル。個々の患者の背景情報(合併症の既往は加味しない)から合併症の発症頻度を予測し、死亡を予測する。治療介入の効果は、血糖・血圧・脂質などのリスクファクターの変化をもってモデルに反映することができるが、治療導入期の血糖や

治療の期間の影響が大きい。リスクファクターによる長期の合併症の発症予測では、UKPDS OM2 の発症頻度予測が加味されている。

Eastman らが 1997 年に開発したモデルをベースに 2004 年に初版がリリースされ、UKPDS OM2 を加味した update 版が 2014 年より提供されている。

UKPDS をベースにしていることから、モデルにより算出される合併症の発症頻度や死亡率はコーカシアンが中心となる。日本の疫学研究の報告値とは乖離が見られる可能性があり、日本における医療経済評価に用いる場合には、発生頻度の補正を行う必要がある。

#### 2-2-4. 新たな医療経済評価モデルの構築にあたって

##### 2-2-4-1 モデルの構造

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) and the Society for Medical Decision Making (SMDM) Modeling Good Research Practices Task Force は、費用効果分析に用いられるモデル構築にあたって留意すべき点を、7 報の Good Research Practices にまとめている。その概要<sup>49</sup>の中では、マルコフモデル(Marcov model)のような状態推移モデル、UKPDS-OM1 のような離散時間型シミュレーション(discrete event simulation: DES)、感染症などに対する動的伝播モデルが紹介されている。表 32 (参考資料) には、糖尿病治療薬の医療経済評価に汎用されているその他の医療

経済モデルを Charokopou らのレビュー<sup>50</sup>を踏まえてまとめたが、それらも状態推移モデル、もしくは離散時間型シミュレーションに大別された。

#### 2-2-4-2 状態推移モデルにおける合併症の選定

表 1 には 2-2 で言及した医療経済評価モデルにおける主な糖尿病の合併症と治療による副作用をまとめた。合併症としては、失明に至る糖尿病網膜症、四肢切断に至る糖尿病神経障害、透析に至る糖尿病腎症、心疾患、脳卒中が、副作用には重症低血糖が挙がっていた。そのため新たなモデルには、これらの 7 つの状態を考慮する必要があると考えられた。

#### 2-2-4-3 合併症発生率の算出と調整

Kuo ら(2011)<sup>51</sup>や Yu ら(2013)<sup>52</sup>は、2 型糖尿病患者に対する看護師や薬剤師の介入の費用対効果を検討するため、介入の有無における実臨床データと 2-1-1 で紹介した UKPDS risk engine を用いて合併症発生率を算出し、独自の医療経済評価モデルを作成している。Kuo らの報告したモデルが心疾患と脳卒中からなる大血管障害と細小血管障害とをカバーしているのに対し、Yu らの報告するモデルは、心疾患と脳卒中のみを対象としていた。Kuo らは細小血管障害の発生率を UKPDS とは異なる集団から引用しており、その Appendix 4 に合併症の発生率は独立しているが排他的ではなく、大血管障害からの死亡に

は仮定を置いた旨の記載がある。Yu らの報告するモデルが、対象となる合併症を心疾患と脳卒中に限定したのは、このような状況を回避したことも考えられる。

2-2-4-2 で挙げた合併症の状態をモデルに組み込む場合、Shono ら(2018)<sup>53</sup>のように異なる集団からの合併症発生率を引用する方法もあるが、その **Supplementary Table 1** に挙げているような多くの仮定を置く必要がある。池田ら(2010)はピオグリタゾンの費用対効果分析<sup>54</sup>で、UKPDS OM に用いられた回帰式から得られた合併症発生率を日本の疫学研究から得られた合併症発生率で調整する方法を採っている。これは、Kuo らや Shono らが採った方法に比べ、仮定が少なくシンプルであり、ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force が推奨する、より透明性が高く説明や検証が容易なモデル構築の方法であると考えられる。

表 1 医療経済評価モデルにおける主な糖尿病の合併症と治療による副作用

合併症・副作用	UKPDS OM	CORE	Cardiff Diabetes Model	ECHO-T2DM model	Archimedes	CDC-RTI DCE model
失明	Blindness	Retinopathy, macular edema	VL	Retinopathy	Retinopathy	Retinopathy
四肢切断	Amputation	PVD, FD, amputation	Amputation	Neuropathy	Neuropathy	Neuropathy
透析	ESRD	Nephropathy, dialysis	ESRD	CKD	Nephropathy	Nephropathy
心疾患	MI, IHD, CHF	MI, IHD, CHF	MI	MI, IHD, CHF	MI, CHF	CHD
脳卒中	Stroke	Stroke	Stroke	Stroke	Stroke	Stroke
重症低血糖	NA	Hypoglycemia	Hypoglycemia	Hypoglycemia	NA	Hypoglycemia
ECHO-T2DM model: The Economic and Health Outcomes Model of Type 2 Diabetes Mellitus						
CDC-RTI DCE model: The Center for Disease Control- Research Triangle Institute diabetes cost-effectiveness model						
NA: not applicable; VL: vision loss; PVD: peripheral vascular disease; FD: foot disease;						
ESRD: end-stage renal disease; CKD: chronic kidney disease;						
CHD: coronary heart disease; MI: myocardial infarction; IHD: ischemic heart disease; CHF: congestive heart failure						



### 第3章. 糖尿病診療ガイドラインと医療経済評価

各国の糖尿病診療ガイドラインには、夫々の国の医療技術評価体制に合わせた費用対効果に関する言及がみられる。以下ではその概況を述べる。

#### 3-1 英国 (National Institute for Health and Care Excellence :NICE)

英国では HTA 実施機関である NICE が各種診療ガイドラインを作成しており、ガイドラインで推奨される薬剤は保険でカバーされる。糖尿病に関しては NICE guidance<sup>28</sup><sup>55</sup>で示すように、UKPDS-OM1 をベースに費用対効果に関する各種試算を行い、介入法と推奨薬剤を決定している。

#### 3-2 米国 (American Diabetes Association :ADA)

米国には Academy of Managed Care Pharmacy 以外の公的な HTA 実施機関はなく、民間の医療保険によって薬剤費はカバーされるが、その内容は様々である。ガイドラインは HTA とは独立して作成されているが、ADA は既存の費用効果分析のレビューから介入法と推奨薬剤を決定し、その知見を 2016 年までの Standard of Medical Care in Diabetes<sup>56</sup>で明らかにして来た。米国では薬剤費の高騰に伴い非公式の HTA 機関である Institute for Clinical and Economic Review (ICER)への注目が集まって来たことから、

2017年以降のガイドライン<sup>57</sup>では、ICERによる費用効果分析レポート<sup>58</sup>を参照し、介入法と推奨薬剤を決定している。

### 3-3 中国 (Chinese Diabetes Society: CDS)

中国では Ministry of Human Resources and Social Security (MHRSS)が HTA 機関として償還薬剤を決定しているが、カバーされる薬剤は保険の種別により異なる<sup>59</sup>。ガイドラインは HTA とは独立して作成されており、CDS は中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)<sup>60</sup>の中で、2 型糖尿病治療薬に関する項「(三)药物干预预防 2 型糖尿病」で効果とリスクに加え、効果と費用(の比)を十分に評価する必要がある「必须充分评估效益/风险比和效益/费用比」とし、高騰する糖尿病足病変治療費の抑制に言及している。

### 3-4 韓国 (Korean Diabetes Association : KDA)

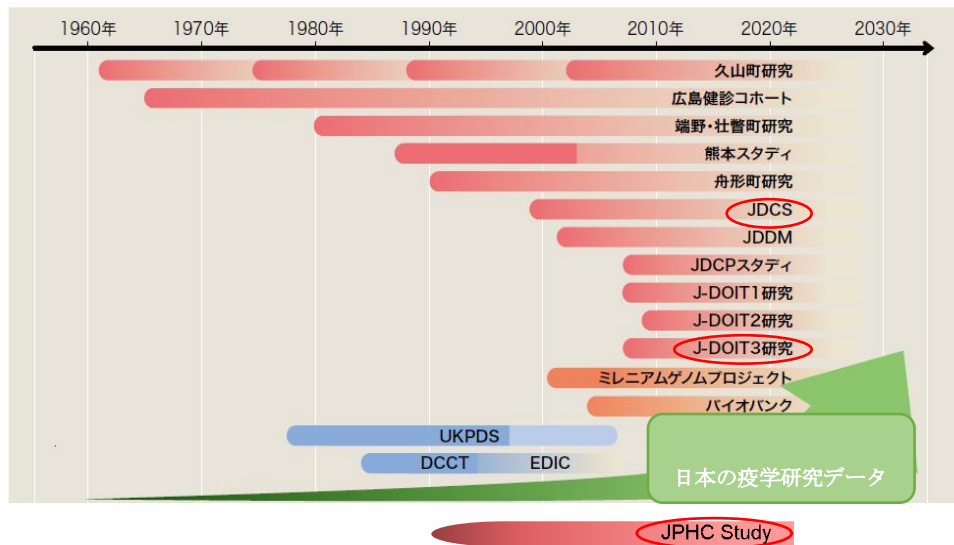
韓国では HTA 実施機関である Health Insurance Review & Assessment Service が、薬剤の保険償還の可否を決定している<sup>61</sup>。KDA のガイドラインも HTA とは独立して作成されているが、Position Statement<sup>62</sup>には費用対効果を考慮する旨の記載が見られる。

### 3-5 日本 (The Japan Diabetes Society: JDS)

これまでの糖尿病診療ガイドラインには費用対効果の言及はなかったが、2019年版には、ADA/EASD(ヨーロッパ糖尿病学会)コンセンサスガイドラインが費用対効果の面からメトホルミンを無治療からの第一選択薬(first-line)に推奨していることに言及。日本では病態やライフスタイルが異なることから、介入法や推奨薬剤を特に指定せず、患者の病態に応じた薬剤選択を推奨している。しかし、2019年から費用対効果評価の薬価算定への利用が制度化されたこと(医政発 0329 第 43 号通知)<sup>63</sup>、糖尿病の合併症は患者の QoL を低下させるだけでなく、経済的な負担も増大させることから、今後のガイドラインには費用対効果分析の検討と介入法や推奨薬剤に関する知見を示すことが求められる。

## 第4章. 2型糖尿病治療薬の費用効果分析報告の現状

日本糖尿病学会の第3次 対糖尿病5ヵ年計画（2015年5月21日発表）<sup>64</sup>の資料を一部改変する形で日本と欧米における糖尿病患者を含む疫学研究・大規模臨床試験の概況を以下にまとめた。



糖尿病データマネジメント研究会(Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group:JDDM)

The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective (JDCP) study

○ 第2章で言及した日本の大規模臨床試験   ■ 欧米の大規模臨床試験

図6 糖尿病患者を含む疫学研究・大規模臨床試験

### 4-1 レビューの目的

日本では久山町研究などの疫学研究が英国の UKPDS に先行し実施され、熊本スタディをはじめとする多くの大規模臨床試験が実施されているにもかかわらず、2型糖尿病治療薬の費用効果分析はほとんどなされていない。そのため本研究では先ず日本・アジアにおけ

る 2 型糖尿病治療薬の費用対効果分析の現状を把握するため、以下のような文献レビューを 2019 年 6 月 4 日に実施した。

#### 4-2 レビューの方法

検索するデータベースとして、医学中央雑誌 Web(医中誌)と PubMed を用い、2 つのデータベースに共通する検索語として「糖尿病」と「費用対効果分析」もしくは「費用対効果」、「血糖降下薬」もしくは「薬 (物)」を用いた。PubMed については日本を含むアジアでの報告に絞るため「アジア」を検索語に加えた (検索式は、表 2 参照)。経口血糖降下薬の治療効果は、血糖の低下をサロゲートマーカーとし、QALY や LY の増加を真の効果とすることから、以下の採用基準・除外基準に適合する全ての文献を収集した。

##### 採用基準 (inclusion criteria)

- ・ it conducted CEA or CUA on anti-diabetics and not only insulin comparison
- ・ the population simulated in the model involved only people with type 2 diabetes;
- ・ the intervention focused on improvements in blood glucose control;
- ・ the treatment effect being modelled was the difference in HbA1c;
- ・ the study reported long-term (20 years) outcomes in either QALY or LY

除外基準 (exclusion criteria)

- it did not conduct CEA or CUA on anti-diabetics
- it included other populations (type 1 diabetes, prediabetes);
- HbA1c was not used as the treatment effect or there was no difference in the reduction of HbA1c levels between the intervention and control group;
- it did not report QALY or LY as outcomes;
- the outcomes were estimated only in the short term;

4-3 レビューの結果

表 2 医中誌・PubMed の検索式と検索結果

Terms used for literature search		Pubmed
#1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	
#2	cost-benefit analysis[MeSH Terms]or cost effectiveness	1792
#3	Asia	114
#4	hypoglycemic agents[MeSH Terms]	45
		10
Terms used for literature search		Ichushi
#1	糖尿病	
#2	費用効果分析 or 費用対効果	131
#3	薬物 or 薬	95
		6

PubMed 検索では 45 件の報告を表題から抽出し、採用基準・除外基準に照らし抄録から 10 件に絞った。医中誌検索では 6 件の報告を表題から抽出し、採用基準・除外基準に照らし抄録から 1 件に絞った。

これらのレビュー結果を表 3 にまとめた。日本・アジアにおける 2 型糖尿病治療薬の長期における費用効果分析は、日本からは 2 報、他のアジア諸国からは 9 報の計 11 報のみであった。この内、OAD に関する報告は、日本から 1 報、他のアジア諸国からは 5 報の計 6 報のみである。一方、欧米（欧州、米国、カナダ）においては、2010 年～2017 年間に 51 報もの費用効果分析がなされていたと Zozaya ら(2019)<sup>65</sup>は報告している。日本・アジアにおける費用効果分析報告の多くは「新規薬剤による治療(intervention)群の費用対効果は、既存の薬剤による治療(control)群に比して、優れる(dominant or cost-effective)」との結果になっていたが、2017 年にタイの Permsuwan らが報告した DPP-4 阻害薬の SU 薬に対する費用効果分析<sup>66</sup>のように、IMS CORE Diabetes Model を用いた分析の結果、CKD を持つ 2 型糖尿病患者には DPP-4 阻害薬による治療は SU 薬に対し not cost effective であると結論付けているものもあった。

表 3 日本・アジアにおける2型糖尿病治療薬(インスリン以外)の費用効果分析報告

Study	Year	Model	Intervention	Control	Add on to	Results (QALY)	Results (LY)	Overall result	Ref.
Ishii H et al (Japan)	2018	The IQVIA CORE Diabetes Model (version 9)	Dulaglutide 0.75mg)	Insulin glargine	OAD	0.309	0.186	cost effective	67
Gu S et al(China)	2017	The Cardiff Diabetes Model	Exenatide twice daily	Insulin glargine	OAD	1.94	0.03	Dominant (more effective with lower cost)	68
Permsuwan U et al(Thai)	2017	IMS CORE Diabetes Model (version 8.5)	DPP-4 inhibitors	Sulfonylurea (SU)	NA	0.024	-	not cost effective for CKD	60
Gu S et al(China)	2016	The Cardiff Diabetes Model	Saxagliptin	Acarbose	Metformin (Met)	0.48	0.02	dominant	69
Gu S et al(China)	2016	The Cardiff Diabetes Model	Dapagliflozin	Acarbose	NA	0.25	0.04	dominant	70
Zhang X et al (China)	2016	IMS CORE Diabetes Model	Liraglutide	Exenatide	Metformin	0.388	0.471	dominant	71
Deng J et al (China)	2015	The Cardiff Diabetes Model	Exenatide twice daily	Insulin glargine	OAD	1.88	0.01	dominant	72
Gu S et al(China)	2015	The Cardiff Diabetes Model	Saxagliptin	Glimepiride	Metformin	1.01	0.03	dominant	73
Gao L et al (China)	2012	The validated UKPDS Outcomes Model	Liraglutide	Glimepiride	Metformin	0.168	0.1	cost-effective option	74
Ikedo et al (Japan)	2010	Constructed MCMC model based on UKPDS OM	Pioglitazone	Metformin	Sulfonylurea	0 (male) 0.00019 (female)	-	Dominated (less effective with higher cost)	52
Chirakup S et al(Thai)	2008	CORE Diabetes Model	Pioglitazone	Rosiglitazone	SU+Met	0.14	0.15	fell in cost effective	75

OAD: oral antidiabetics; NA: not applicable; CKD: chronic kidney disease; MCMC: Markov chain Monte Carlo methods



## 第 5 章. 費用効果分析の目的と方法

### 5-1. 目的

第 3 章で述べたように日本の糖尿病診療ガイドラインには、これまで費用対効果の言及がなかった。その要因は先ず、第 2 章で挙げた日本の 2 型糖尿病患者の医療経済評価を補正なしに実施できる UKPDS OM のような医療経済評価モデルが存在しないこと、第 4 章で示したように日本・アジアにおける糖尿病治療薬の費用効果分析報告が少ないことから、ADA が 2016 年まで参照していたような費用効果分析レビューも難しいことが考えられる。

本研究の費用効果分析では、これまでに殆ど検討のない日本の 2 型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬による治療の医療経済評価を行うことから、日本の現在の医療環境を反映するため、以下の 4 点に留意した新たなコンセプトの分析モデルを構築した。

- ① より新しい日本の 2 型糖尿病治療の実態を反映するため、本分析の対象集団はより新しい大規模臨床試験の結果が公表されている J-DOIT3 の被験者とした。
- ② 第 2 章で述べたように日本の大規模臨床試験の被験者（介入が必要であるとみなされる 2 型糖尿病患者）の 6 割から 8 割には、既に何らかの OAD が投与されていた。そのため、本分析では追加薬剤(second-line)の費用対効果を検討した。

- ③ 日本では、食事・運動療法でのコントロールが難しい患者に、どの薬剤をもって治療を開始するか(first-line の薬剤選択)も、医療者の判断に任されている。近年の糖尿病治療の実態調査<sup>76</sup>は、2008年から2016年までの間に2型糖尿病患者に最も多く投与されていたのはDPP-4阻害薬であること、他剤からの切替えや追加は、ビッグアナイド薬が11%、DPP-4阻害薬が18%であったことを報告している。従って本分析ではビッグアナイド薬への追加薬剤を検討した。
- ④ 日本におけるOADの費用効果分析報告は2019/12現在3報しかなく、より多くの薬剤間における費用対効果の検討が必要であることから、本分析では第3章に挙げた米国ICERによる費用効果分析レポートも参照し、複数薬剤の費用対効果をネットワークメタアナリシスの結果をもって同時に検討した。
- ⑤ 糖尿病の合併症の発生率には性差があることがThe Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective (JDCP) study<sup>77</sup>でも報告されており、男女のベースラインの効用値も異なること<sup>78</sup>が知られている。このような状況を反映するため、本研究では可能な限り男女別の値を用い、男女別に分析を行った。

本研究では、糖尿病診療ガイドラインへの提言を行うことも目的としており、糖尿病患者の高齢化や平均余命も考慮して、構築したモデルでは年齢階層別のサブ解析も実施した。

## 5-2. 方法

### 5-2-1 モデルと確率パラメーター

#### 5-2-1-1 分析モデルとその選択

本分析では集団（J-DOIT3 の被験者）を対象とし、個々の患者レベルのデータを用いないことから、図 7 のようなマルコフコホートモデルを新たに構築した。マルコフモデルは患者の取り得る複数の状態を定義し、特定の患者集団がこの状態間を移動してゆく様子をシミュレーションすることにより、費用や生存年などのアウトカムを求める手法である。今回のモデルでは、第 2 章の表 1 にまとめた医療経済評価モデルにおける糖尿病の合併症と治療による副作用を参考に、合併症なし(without complication)、重症低血糖(Hypoglycemia)、片目の失明(Blindness)、四肢切断(Amputation)、透析(End Stage Renal Disease: ESRD)、心疾患(CHD)、脳卒中(Stroke)及び死亡の 7 つの遷移状態を設定した。重症低血糖からは Goto ら(2016)の報告<sup>79</sup>も参照し Stroke と CHD に移行するものとした。また、死亡にはどの状態からも移行するものとした。尚、J-DOIT3 の被験者のベースラインにおける大血管障害の既往は 1 割程度であったことから、本分析の患者にはベースラインで特記すべき合併症はないと仮定した。

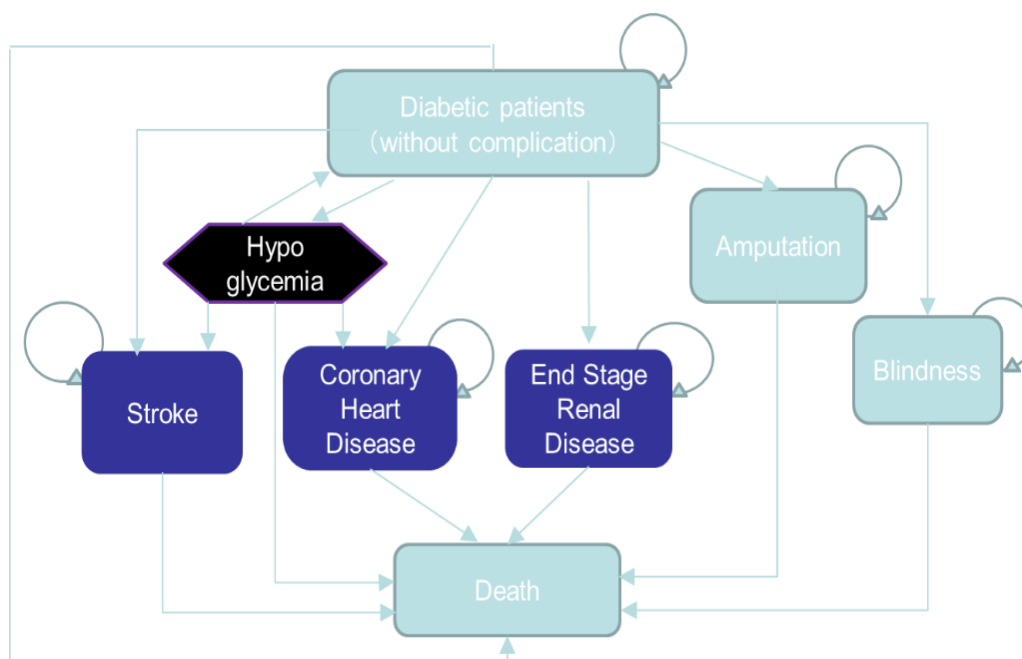




図 7 マルコフコホートモデル

直線の矢印（）は、状態間の移行があることを示し、曲線の矢印（）は状態間の移行はなく、その状態に留まることを示す。

#### 5-2-1-2 基本分析設定（対象集団）

本分析では、2-1-2 に挙げた J-DOIT3 の Intensive therapy 群を対象集団とし、ベースラインにおける患者背景と追跡 8.5 年の合併症発生率を分析に用いた。J-DOIT3 で報告されていないパラメーターは、文献レビューにより入手した。

表 4 対象集団の患者背景と合併症発生率

パラメーター	male	female	ソース	
Participants (%)	62	38	Ueki ら(2017) <sup>80</sup>	
Age (years)	58.9			
Duration of diabetes (years)	8.58			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.8			
Cholesterol (mmol/l)	4.13			
HDL cholesterol (mmol/l)	1.41			
Sys BP (mmHg)	133.5			
HbA1c (%)	8.01			
Myocardial Infarction (件/人・年)	0.0045			Fig.3 より算出 (47/ 10,368)
Stroke (件/人・年)	0.0016			Fig.3 より算出 (17/ 10369)
Weight (kg)	67.2	54.7	平成 29 年国民健康栄養調査(2017) <sup>81</sup>	
Height (m)	1.65	1.49	BMI と平均体重から算出	
Smoking (%)	37.7	11.3	JDDM 21(2011) <sup>82</sup>	
Atrial fibrillation (%)	0	0	心房細動治療ガイドライン(2013) <sup>83</sup>	
PVD (%)	0	0	Onishi ら(2010) <sup>84</sup>	

BMI: body mass index; Sys BP: systolic blood pressure; PVD: peripheral vascular disease

### 5-2-1-3 確率パラメーター

#### 重症低血糖の発現率

年あたりの重症低血糖の発現は、Ikeda ら(2018)<sup>85</sup>の報告 (0.0037 件/人・年) をベースとし、Goto ら(2016)<sup>79</sup>による年齢による増加 (10 歳毎に 1.24 倍)、後述する薬剤治療の安全性を加味し利用した。

表 5 重症低血糖の発現率 (件/人・年)

年齢層(歳)	58-67	68-77	78-87	88-
発現率	0.0037	0.0046	0.0057	0.0071

#### 合併症発生率

年あたりの各種合併症発生率は、J-DOIT3 の患者背景と後述する薬剤治療の有効性を用いて UKPDS OM1 により算出した。日本との心血管系イベント(CardioVascular Disease: CVD ; Stroke および CHD)の発生率の相違は、J-DOIT3 で報告された追跡 8.5 年の合併症発生率 (表 4) や、透析への移行率の相違は Oshima ら(2018)<sup>86</sup>の報告値 (追跡 6.5 年の発生率 0.0086 件/人・年) にて、UKPDS-OM 算出値を除することにより調整係数を導出し、補正した。

表 6 各種イベント発生頻度の調整係数

	UKPDS-OM 算出値 (件/人・年)	報告値 (件/人・年)	調整係数
Myocardial Infarction	0.0185	0.0045	0.3058
Stroke	0.0075	0.0016	0.2508
ESRD	0.0010	0.0086	8.1440

#### 死亡率

合併症のない場合の男女の死亡率は、平成 29 年簡易生命表(2017)<sup>87</sup>に基づき、10 年ごとの加重平均値を用いた。

表 7 生命表死亡率 (件/人・年)

年齢層(歳)	male	female
58-67	0.00862	0.00372
68-77	0.02195	0.00942
78-87	0.06324	0.03417
88-97	0.17229	0.12203
98-104	0.36928	0.29584

重症低血糖からの死亡率については、Yano ら(2013)<sup>88</sup>の報告の 65 歳以上のハザード  
リスク比の中央値(3.54 倍)を採用し、生命表の値に乗じて利用した。

各種合併症からの死亡率は Shono ら(2018)<sup>53</sup>の報告を参考にした。ESRD からの死  
亡は、Shono らの年齢別の報告値の階層別平均値を用い、CVD からの死亡につい  
ては、突然死に関する Shiga ら(2018)<sup>89</sup>の報告を参照し、Shono らの報告の 2nd event  
の値を用いた。Amputation からの死亡は、Iwase ら(2018)<sup>90</sup>の報告も参照し Shono  
らの報告の 2nd event の値を用いた。失明からの死亡率は生命表と同様とみなした。

表 8 各種合併症からの死亡率 (件/人・年)

ESRD to death (male)				
年齢層(歳)	58-67	68-77	78-87	88-
	0.0725	0.1143	0.1849	0.2497
ESRD to death (female)				
年齢層(歳)	58-67	68-77	78-87	88-
	0.0644	0.1000	0.1588	0.2204
CVD to death		Amputation to death		
	0.0685			0.0434

## 5-2-2 分析の立場、分析期間

本分析では 40 年に渡る治療の費用対効果を公的医療の立場から検討した。

## 5-2-3 費用パラメーター

### 5-2-3-1 医療費構成モデル

Fukuda ら(2016)<sup>91</sup>は糖尿病治療における費用の構成を以下の回帰式で示している。

$$\text{Healthcare Cost}_{i,t} = \alpha + \beta \text{Diabetes}_{i,t} + \gamma \text{Complications}_{i,t} + \delta \text{Age}_{i,t} + \nu_i + \mu_{i,t}$$

個々の患者(i)、月(t)、定数項( $\alpha$ )、糖尿病の有無( $\beta$ )、合併症の有無( $\gamma$ )、患者の年齢( $\delta$ )、時間に依存しない患者因子( $\nu$ )、誤差項( $\mu$ )

本分析では J-DOIT3 の患者背景より 58.6 歳での合併症費用を算出した。

### 5-2-3-2 その他の合併症に伴う費用、合併症を伴わない費用

5-2-3-1 で挙げた回帰式で得られなかった合併症に伴う費用、重症低血糖の処置費用

(年あたり)は、文献レビューにより入手した。

表 9 合併症に伴う年間費用、重症低血糖の年間処置費用

合併症	急性期	SD	慢性期	SD	ソース
虚血性心疾患	¥1,098,473	¥1,321,327	¥432,346	NA	Kuwabara(2008) <sup>92</sup>
心不全	¥563,130	¥6,379	¥633,485	¥6,685	Kuwabara(2010) <sup>93</sup>
重症低血糖	¥558,550	¥688,832	¥36,109	¥31,438	Ikeda(2018) <sup>94</sup>

合併症を伴わない費用に関してはエキスパートオピニオンも参考に保険点数を積み上げ

る方法で算出した。



### 5-2-3-3 分析対象医薬品

2019年12月現在、日本で投与可能なOADは種別に分けるとスルホニル尿素薬（SU薬）、速効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、SGLT-2阻害薬の7種がある。厚生労働省保健局調査課の平成31年1月の報告「血糖降下薬の薬剤料の推移等について」<sup>95</sup>によると、2017年度に最も薬剤料が高かった経口血糖降下薬はDPP-4阻害薬、次いでSGLT-2阻害薬、 $\alpha$ GI、ビグアナイド薬の順であった。それに続く速効型インスリン分泌促進薬の薬剤料はSU薬の1.27倍であったが、SU薬と速効型インスリン分泌促進薬の薬剤価格には大きな違いがあるため（参考資料 表33 経口血糖降下薬の薬剤価格）、その処方量に換算した場合、SU薬の処方量の方が、速効型インスリン分泌促進薬の処方量より多いと考えられ、本分析では、処方量が多く財政へのインパクトの大きいSU薬、 $\alpha$ -GI、ビグアナイド薬、DPP-4阻害薬、SGLT-2阻害薬の5種別の薬剤を対象とした。

SU薬については、第1世代：トルブタミド、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、第2世代：グリベンクラミド、グリクラジド、第3世代：グリメピリドに分類されているが、現行で最も多く投与されているのはグリメピリドである<sup>96</sup>ことから、本分析のSU薬はグリメピリドを対象とした。ビグアナイド薬は、メトホ

ルミンとブホルミンとに分けられるが、ブホルミンはSU剤が効果不十分な場合、使用不十分な場合にのみ投与可能な薬剤であるため、本分析の対象外とした。

同一種別の中に後発医薬品のある場合にはその価格を用い、後発品のない場合は薬価収載時に有用性加算での補正がなされた発売年月の早い品目（先発品※）を選択した。用法用量に通常投与量の記載のあるものはその用量を投与しているものとした。SU薬については維持量1・4mgの平均（2mg）を投与しているものとし、メトホルミンについては、用法用量に「通常1日750～1,500mg」との記載があることから、first-lineで既に750mgが投与されていると仮定し、本分析では750mgが追加投与されるものと考えた。尚、薬剤価格は薬価収載時の価格ではなく市場拡大再算定などで調整済みの2019年12月現在の公定価格とした。

表 10 分析対象医薬品

種別	製品名	1日薬価	剤型 x 1日投与量
Sodium glucose cotransporter inhibitor: SGLT-2 阻害薬	スーグラ錠※	200.2	50mg x1
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor: DPP-4 阻害薬	ジャヌビア錠※	129.5	50mg x1
α-Glucosidase Inhibitor: a-GI	ボグリボース錠	36.9	0.2mg x3
メトホルミン	メトホルミン塩酸塩錠	29.7	250mg x3
Sulfonylureas: SU 薬	グリメピリド錠	19.8	1mg x2

#### 5-2-4 効用値

ベースラインの効用値は、Takahara ら(2019)<sup>97</sup>の報告をもとに男性で  $0.913 \pm 0.128$ 、女性で  $0.878 \pm 0.151$  とした。

##### 5-2-4-1 合併症に伴う効用値の低下

合併症に伴う効用値の低下が Takahara ら(2019)の報告には記載がなかったため、UKPDS OM1 に用いられている値を男女共通で用いた。透析導入に関しては、Nagasawa ら(2018)<sup>98</sup>の報告 (0.779) と効用値のベースラインとの差とした。尚、この値は既出の報告<sup>53,66</sup>よりも高く、効用値低下が相対的に小さくなることから、本分析では男性の効用値とこの値の差を男女共通の値とみなした。

表 11 合併症に伴う効用値の低下

効用値の低下	
虚血性心疾患	-0.090
心不全	-0.108
心筋梗塞	-0.055
脳卒中	-0.164
四肢切断	-0.280
失明(片目)	-0.074
透析	-0.134

##### 5-2-4-2 重症低血糖に伴う効用値の低下

重症低血糖による効用値の低下は Evans ら(2018)<sup>99</sup>の報告に基づき、0.060 とした。

## 5-2-5 臨床パラメーター

### 5-2-5-1 レビューの目的

日本もしくはアジアでの OAD 治療の有効性と安全性を明らかにするため、PubMed を利用した以下の文献レビューを 2019 年 6 月 10 日に実施した。

### 5-2-5-2 レビューの方法

検索語として"diabetes mellitus"、"systematic review"、"Asia"、"Japanese"を用いた。本分析では合併症の発症率を UKPDS-OM で算出し、その値を日本の疫学研究から得られた合併症発症率で調整する方法を採ることから、血糖降下薬の有効性を血糖の低下、安全性を重症低血糖とし、second-line の検討を行うことから対照群を monotherapy までとする、以下の採用基準・除外基準に適合する文献を収集した。

#### 採用基準 (inclusion criteria)

The reviews were included if it

- (1) reported the outcomes of A1C and weight, or reported the adverse event of hypoglycemia, for the treatment of type 2 diabetes

- (2) mentioned about the effectiveness of antidiabetics; dpp-4 inhibitor, sulfonylurea, and metformin,
- (3) compared with placebo or monotherapy.

除外基準 (exclusion criteria)

The reviews were excluded if it

- (1) was not reported glycemic controls for the treatment of type 2 diabetes,
- (2) include trials until 2000,
- (3) not included Japanese studies,
- (4) focused on the other area; i.e. adverse event, economic evaluations or so.

5-2-5-3 レビューの結果

PubMed 検索（フローは、図 8 参照）により、有効性（HbA1c・体重の低下）に関する 2 報と、安全性（低血糖）に関する 1 報を選出した。有効性については Qian ら (2018)<sup>100</sup>によるレビューと、Fujita ら(2017)<sup>101</sup>の DPP-4 阻害薬の効果に関するレビューを用い、安全性については Goto ら(2016)<sup>79</sup>が報告した日本の低血糖リスクの上昇を基本分析と感度分析に利用した。

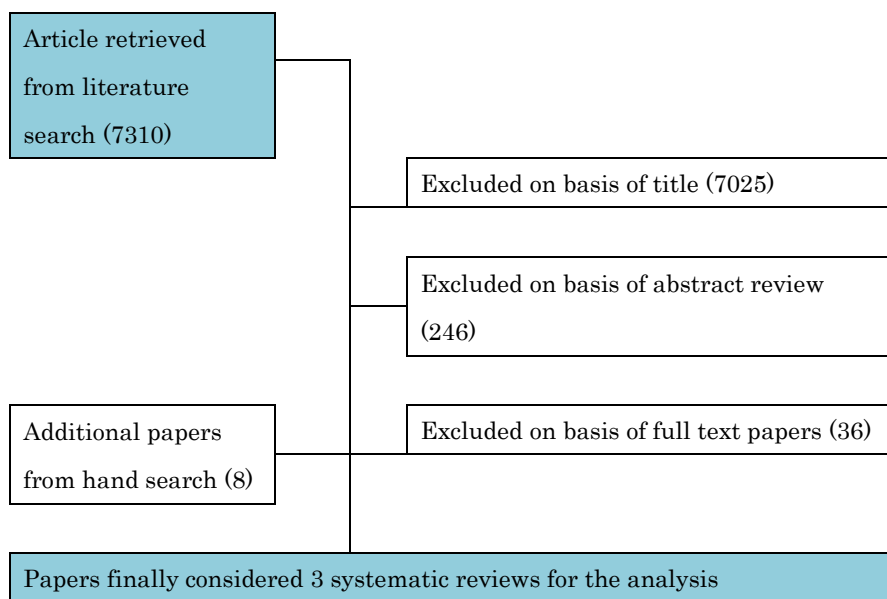


図 8 論文検索フローチャート

5-2-5-4 基本分析の設定。

表 12 基本分析の有効性

薬剤	HbA1c(%)	Weight(kg)
メトホルミン	-0.49	-0.62
DPP4 阻害薬	-0.65	-0.11
SU 薬	-0.69	2.00
α-GI	-0.75	-0.82
SGLT-2 阻害薬	-0.73	-2.23
DPP-4hi_JP_adj	-0.95	-0.11

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

基本分析では Qian ら(2018)<sup>100</sup>によるレビューから 6 つ OADs (SGLT2-阻害薬、

DPP-4 阻害薬、α-GI、SU 薬、高用量メトホルミン) を低用量メトホルミンが効果不十

分な糖尿病患者への追加投与(second line)した場合の報告値 (HbA1c 及び体重の低下)

を有効性として利用した。

Fujita ら(2017)<sup>101</sup>は DPP-4 阻害薬の効果に国による違いがある(HbA1c の低下が、Qian らの-0.65%に対し-0.95%)と報告している。そのため、DPP-4 阻害薬の基本分析には、Fujita らの日本の報告値(DPP-4hi\_JP\_adj)を用いた。

安全性については、Goto ら(2016)<sup>79</sup>が報告した以下の性別や年齢、薬剤別の低血糖リスクの上昇を利用した。SGLT-2 阻害薬の低血糖リスク上昇については、変化しない(1.00)と仮定した。

表 13 基本分析の安全性

パラメーター	ハザード比	95%CI
年齢による低血糖増加 (10 歳毎)	1.24	(1.02-1.52)
性別による低血糖増加(男性)	0.94	(0.65-1.35)
各種薬剤による低血糖増加		
メトホルミン	0.53	(0.35-0.80)
DPP-4 阻害薬 (DPP-4hi_JP_adj)	1.05	(0.73-1.53)
SU 薬	0.92	(0.63-1.34)
$\alpha$ -GI	1.04	(0.72-1.50)
低血糖による CVD の増加	3.39	(1.25-9.18)

#### 5-2-6 アウトカムの選択と評価、分析ソフトウェア

分析モデルの構築と解析には **TreeAge Pro** を用いた。得られた効果（生存年、**QALY**）と費用は医療経済評価研究に関する分析手法に関するガイドライン<sup>1</sup>に基づき年率 2 %で割引し、効果と費用の増分費用効果比（**ICER**）にて評価した。

#### 5-2-7 感度分析

費用効果分析を行う上で様々な不確実性が伴うことから、結果の頑健性を確認するために以下の感度分析を実施し、どの **OAD** が追加投与(**second line**)に最適であるかを **ICER** の閾値を 500 万円/**QALY** と設定し検討した。

##### 5-2-7-1 一元感度分析

各種パラメーター（ベースラインの効用値、各種合併症の治療費、各種条件下での低血糖リスク上昇）を上限と下限の間で変化させた場合、割引率については年率 0~4 %で変化させた場合の分析結果のゆらぎを検討した。



#### 5-2-7-2 シナリオ分析

##### DPP-4 阻害薬の効果

5-2-5 にも述べたように Fujita ら(2017)は DPP-4 阻害薬の効果に国による違いがあると報告している。基本分析では日本の報告値(HbA1c の低下が-0.95 %)を用いたが、DPP-4 阻害薬の効果が他国と同様(HbA1c が-0.65 %)であった場合を合わせて検討した。

##### 薬剤価格の調整

医政発 0329 第 43 号通知により、費用対効果評価の結果によっては、薬剤価格の調整が行われることとなった。そのため本分析では、特に薬剤価格の高い DPP-4 阻害薬と SGLT-2 阻害薬の 2 品目にこの調整 (10 %の値下げ) が行われた場合の影響をも検討した。併せて 2 品目の価格が後発医薬品程度になった(50 %の値下げの場合)も検討した。

#### 5-2-7-3 確率的感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA)

各種パラメーターは以下の分布に従うとみなし、Second order Monte Carlo simulation を 10,000 回実施した。その結果は Scatter Plot と費用対効果受容曲線(Cost-effectiveness Acceptability Curve: CEAC)にて評価した。[first order-process variability, second order-parameter uncertainty; Groot KB (2010)<sup>102</sup>]

表 14 各種パラメーターの分布

パラメーター	分布
ベースラインの効用値	一様分布
低血糖処置費用	ガンマ分布
各種合併症の治療費	ガンマ分布
各種条件下での低血糖リスク上昇	三角分布
低血糖による CVD の増加	三角分布

#### 5-2-8 年齢階層別のサブ解析

本分析では基本分析を、J-DOIT3 の被験者の年齢を考慮し 58 歳からの 40 年で実施したが、糖尿病診療ガイドラインへの提言と糖尿病患者の高齢化や平均余命も考慮し、65 歳からの 30 年、75 歳からの 20 年、85 歳からの 10 年での検討も行った。サブ解析の感度分析は、PSA の CEAC を実施した。

#### 5-2-9 倫理的配慮

本研究は公表論文及び公開資料、シミュレーションに基づく研究であり、倫理審査の必要性には該当しない。

## 第6章. 費用効果分析の結果

### 6-1. パラメーターの抽出

#### 6-1-1. 合併症発生率

UKPDS-OM1 で算出された Amputation、Blindness の発生率 (件/人・年) は以下のようになった。

表 15 各種薬剤治療における合併症発生率 (Amputation)

年齢層 (歳)	male			female		
	58-67	68-77	78-	58-67	68-77	78-
メトホルミン	0.0012	0.0012	0.0002	0.0014	0.0018	0.0009
DPP-4 阻害薬	0.0012	0.0013	0.0002	0.0013	0.0018	0.0011
SU 薬	0.0011	0.0013	0.0002	0.0013	0.0019	0.0013
aGI	0.0012	0.0012	0.0002	0.0013	0.0019	0.0010
SGLT-2 阻害薬	0.0012	0.0012	0.0002	0.0013	0.0019	0.0024
DPP-4hi_JP_adj	0.0011	0.0013	0.0002	0.0012	0.0018	0.0014

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

表 16 各種薬剤治療における合併症発生率 (Blindness)

年齢層 (歳)	male			female		
	58-67	68-77	78-	58-67	68-77	78-
メトホルミン	0.0043	0.0024	0.0002	0.0049	0.0048	0.0041
DPP-4 阻害薬	0.0042	0.0025	0.0003	0.0047	0.0047	0.0035
SU 薬	0.0041	0.0024	0.0002	0.0047	0.0048	0.0117
aGI	0.0041	0.0025	0.0002	0.0046	0.0046	0.0033
SGLT-2 阻害薬	0.0040	0.0023	0.0003	0.0047	0.0046	0.0051
DPP-4hi_JP_adj	0.0041	0.0023	0.0002	0.0044	0.0049	0.0037

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

5-2-1-3 で述べた補正後の Stroke 発生率 (件/人・年) は以下のようになった。

表 17 各種薬剤治療における合併症発生率 (Stroke)

年齢層 (歳)	male			female		
	58-67	68-77	78-	58-67	68-77	78-
メトホルミン	0.0018	0.0013	0.0001	0.0011	0.0012	0.0006
DPP-4 阻害薬	0.0018	0.0013	0.0002	0.0011	0.0012	0.0006
SU 薬	0.0017	0.0013	0.0001	0.0011	0.0012	0.0009
aGI	0.0017	0.0013	0.0001	0.0011	0.0012	0.0008
SGLT-2 阻害薬	0.0017	0.0013	0.0001	0.0011	0.0012	0.0005
DPP-4hi_JP_adj	0.0017	0.0013	0.0001	0.0011	0.0012	0.0008

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

同様に述べた補正後の ESRD 発生率 (件/人・年) は以下ようになった。

表 18 各種薬剤治療における合併症発生率 (ESRD)

年齢層 (歳)	male			female		
	58-67	68-77	78-	58-67	68-77	78-
メトホルミン	0.0069	0.0074	0.0009	0.0071	0.0098	0.0104
DPP-4 阻害薬	0.0067	0.0063	0.0009	0.0074	0.0101	0.0054
SU 薬	0.0067	0.0068	0.0011	0.0071	0.0099	0.0037
aGI	0.0068	0.0066	0.0009	0.0069	0.0102	0.0061
SGLT-2 阻害薬	0.0066	0.0067	0.0010	0.0073	0.0096	0.0163
DPP-4hi_JP_adj	0.0070	0.0063	0.0010	0.0072	0.0098	0.0044

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

UKPDS-OM1 で算出される 3 つの CHD[虚血性心疾患(Ischemic Heart Disease:IHD)、心筋梗塞(Myocardial Infarction: MI)、心不全(Heart Failure: HF)]の内、MI 発生率には 5-2-1-3 で述べた補正を行い、補正後の MI 発生率と IHD、HF の発生率の和を CHD の発生率 (件/人・年) とした。

表 19 各種薬剤治療における合併症発生率 (CHD)

年齢層 (歳)	male			female		
	58-67	68-77	78-	58-67	68-77	78-
メトホルミン	0.0165	0.0107	0.0012	0.0122	0.0116	0.0055
DPP-4 阻害薬	0.0166	0.0106	0.0012	0.0120	0.0113	0.0053
SU 薬	0.0166	0.0107	0.0011	0.0124	0.0114	0.0060
aGI	0.0162	0.0109	0.0011	0.0119	0.0112	0.0083
SGLT-2 阻害薬	0.0160	0.0105	0.0011	0.0116	0.0108	0.0072
DPP-4hi_JP_adj	0.0164	0.0107	0.0012	0.0118	0.0111	0.0054

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

#### 6-1-2. 合併症治療費用

Fukuda らの報告から月当たりの合併症治療費用を算出し、dialysis、without hospitalization、without surgery に該当する費用は全て 12 か月分を年あたりの費用とした。Diabetic retinopathy については、北里ら(2010)<sup>103</sup>の報告に基づき、2 ヶ月を with surgery 費用とし、残りを without surgery 費用とした。同様に神経障害(neuropathy /extremity disease: NED, 本分析では四肢切断に充当) については、栗田ら(2018)<sup>104</sup>の報告に基づき、3 か月を with surgery の費用とし、残りを without surgery 費用とした。心疾患 (coronary artery disease: IHD)、脳卒中(Stroke: CVD)についても、北里らの学会報告<sup>105</sup>に基づき、3 か月を with surgery の費用とし、残りを without surgery 費用とした。

表 20 各種合併症治療費用

	JPY(year)	upper	lower	SE	SD
Diabetic retinopathy:					
retinopathy without surgery	188,448	192,192	184,704	1,910	177,489
retinopathy with surgery	597,376	604,864	590,096	3,820	102,473
Diabetic nephropathy:					
dialysis	4,670,016	4,697,472	4,642,560	14,008	168,034
NED: lesions on extremities					
without surgery	258,336	264,576	252,096	3,184	175,006
with surgery	1,644,240	1,840,488	1,447,680	100,127	—
IHD: coronary artery disease					
without surgery	195,936	199,680	192,192	1,910	172,995
with surgery	3,002,272	3,011,008	2,993,536	4,457	84,536
CVD: stroke					
without hospitalization	142,272	147,264	138,528	2,547	192,014
with hospitalization	1,544,712	1,553,864	1,535,768	4,669	153,393

JPY: Japanese yen, NED: neuropathy /extremity disease

6-1-3. 合併症を伴わない費用(薬剤費用を除く)

保険点数の積み上げに際し、通院に関しては以下の条件を設定した。

- 初診から 35 日までは病院に通院、その後 36 日から 35 日毎に診療所に通院。
- 2 年目以降は 105 日毎に診療所に通院する。

参考資料の表 34 に挙げたような積算の結果、初年度の費用は 129,216 円、2 年目以降の費用は 44,934 円となった。

## 6-2. 費用効果分析の結果（基本分析）

マルコフコホートモデルによる推計により、女性の2型糖尿病患者の生涯に渡る治療効果は、SU薬が最も低く19.59 (95% CI 16.24 - 22.94) QALYであり、SGLT-2阻害薬が最も高い19.69 (95% CI 16.33 - 23.05) QALYであることが明らかとなった。これに対する費用は9,087,531円(95% CI 8,129,402 - 10,260,221)と10,206,438円(95% CI 9,306,232 - 11,230,005)であった。同様に、男性の2型糖尿病患者の生涯に渡る治療効果はSU薬で最も低く17.35 (95% CI 14.94 - 19.78) QALYであり、SGLT-2阻害薬で最も高い17.39 (95% CI 14.97 - 19.82) QALYであることが確認された。対する費用は、6,549,277円(95% CI 5,812,097 - 7,395,558)と7,473,087円(95% CI 6,752,028 - 8,296,497)であった。基本分析の概要を以下に図示する。

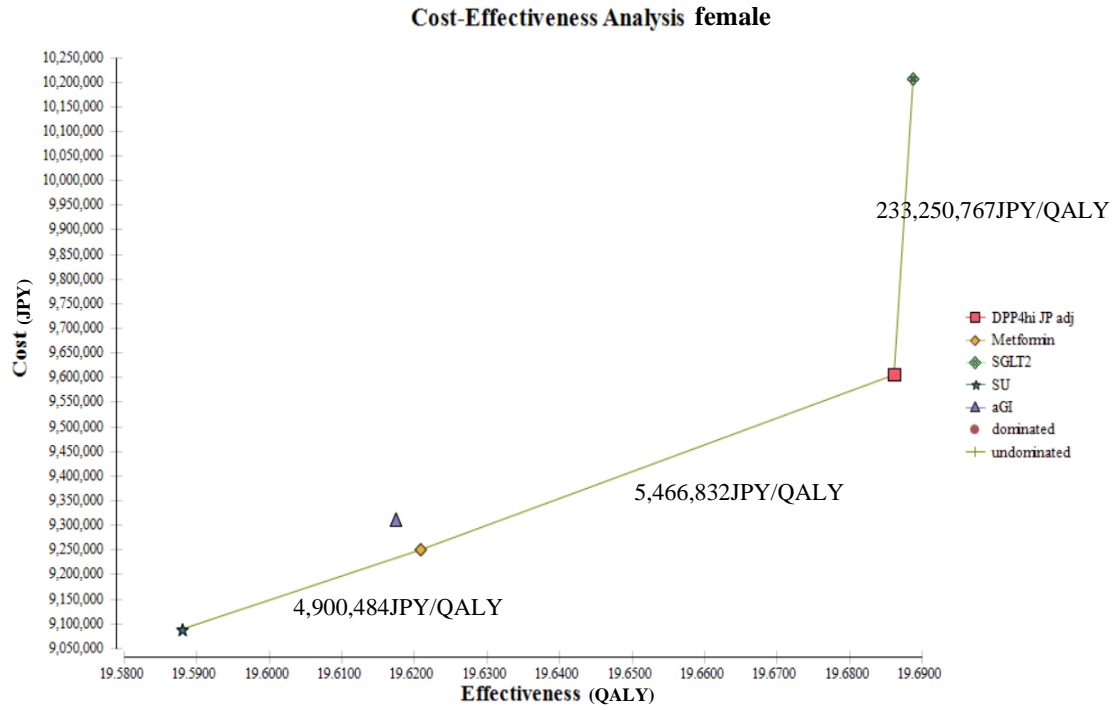


图 9 基本分析 (女性)

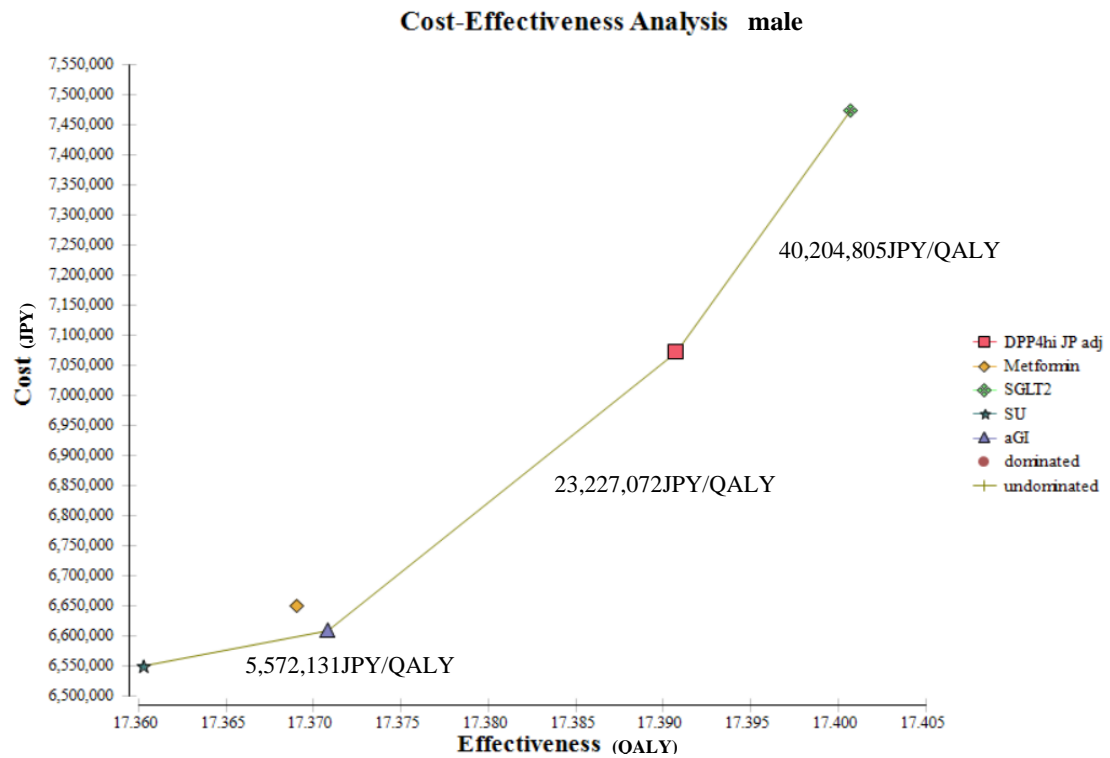


图 10 基本分析 (男性)



女性では、 $\alpha$ -GI が対照となる薬剤に対して、QALY が低くなり費用も増加していることから、検討に値しない(dominated)という結果となった。SU 薬に対するメトホルミンの ICER は 4,900,484 円/QALY となったため、PSA でその頑健性を検討した

表 21 基本分析の詳細 (女性)

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
SU 薬	9,088,190	0	19.588	0	0	23.37
メトホルミン	9,249,758	161,568	19.621	0.033	4,900,484	23.40
$\alpha$ -GI	9,309,457	59,699	19.618	-0.0035	dominated	23.35
DPP-4hi_JP_adj	9,606,122	356,363	19.686	0.0652	5,466,832	23.40
SGLT-2 阻害薬	10,206,889	600,767	19.689	0.0026	233,250,767	23.43

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness (QALY), C: Cost (JPY), LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

同様に、男性ではメトホルミンが対照となる薬剤に対して、QALY が低くなり費用も増加していることから、検討に値しない(dominated)という結果となった。SU 薬に対し、ICER が閾値の 500 万円/QALY を下回る薬剤はなかった。

表 22 基本分析の詳細 (男性)

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
SU 薬	6,548,257	0	17.353	0	0	19.78
$\alpha$ -GI	6,606,668	58,412	17.364	0.01	5,572,131	19.78
メトホルミン	6,649,271	42,603	17.362	-0.002	dominated	19.82
DPP-4hi_JP_adj	7,070,765	464,097	17.384	0.02	23,227,072	19.79
SGLT-2 阻害薬	7,472,061	401,296	17.39	0.01	40,204,805	19.80

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness (QALY), C: Cost (JPY), LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

### 6-3. 感度分析

#### 6-3-1. 一元感度分析

基本分析から、SU薬よりも費用対効果に優れる薬剤はないか、あっても女性の場合、メトホルミンのみとの結果が得られたことから、SU薬を中心に各種パラメーター変化させた。変化が大きかったものを中心に以下に述べる。

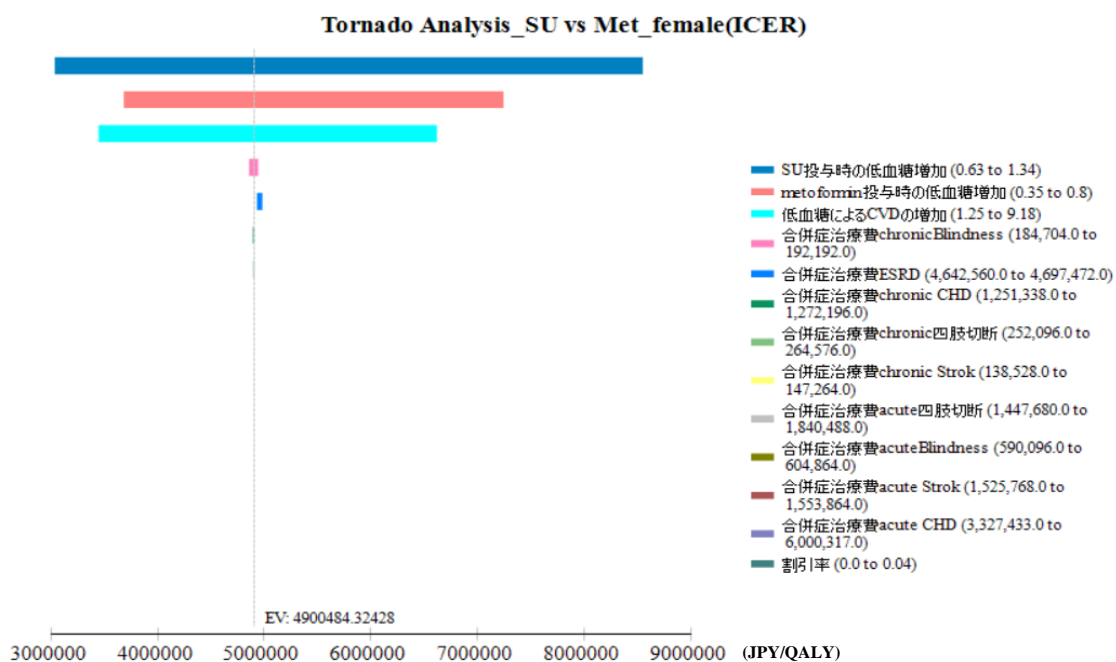


図 11 一元感度分析 (女性\_SU薬 vs メトホルミン)

女性ではSU薬に対するメトホルミンのICERは、両薬剤の低血糖の頻度や低血糖によるCVDの増加の変化によって大きくゆらぎ、500万円/QALYをまたぐことが確認された。

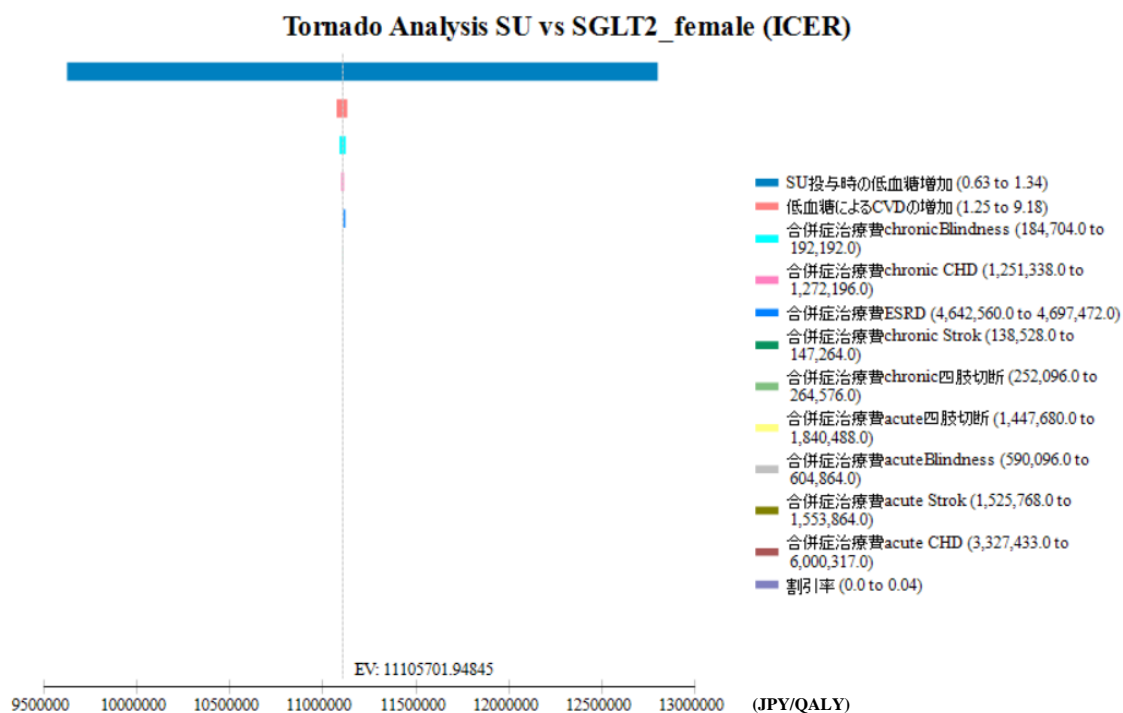


図 12 一元感度分析 (女性\_SU薬 vs SGLT-2 阻害薬)

一方、SU薬に対するSGLT-2阻害薬のICERは、SU薬の低血糖の頻度や低血糖によるCVDの増加の変化があっても500万円/QALYを大きく上回っていることが確認された。

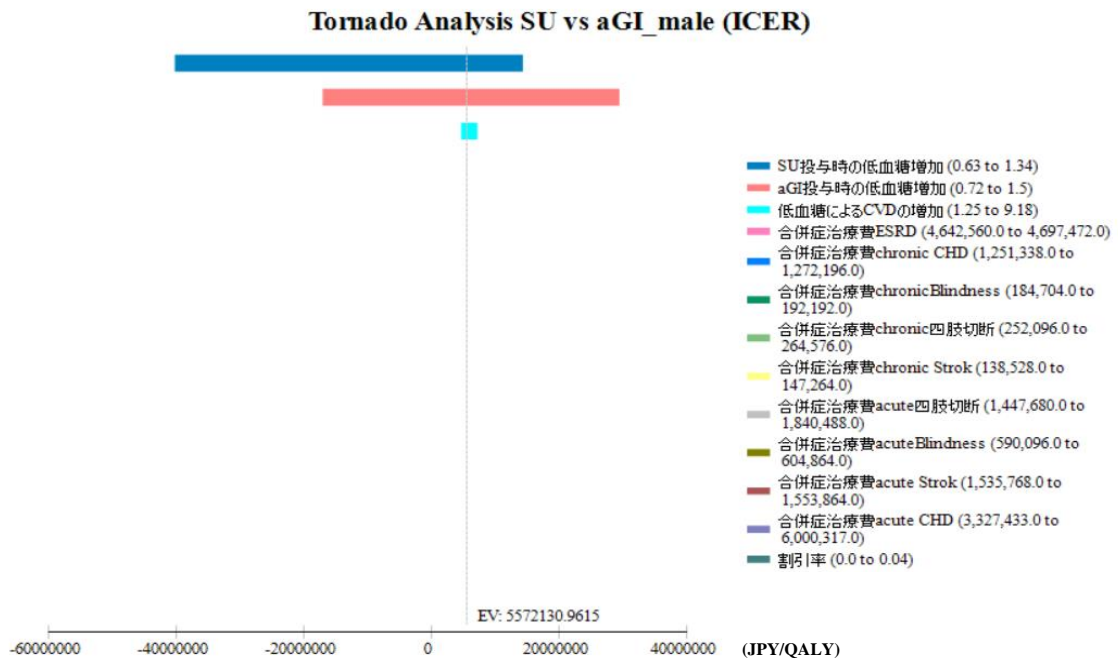


図 13 一元感度分析 (男性\_SU薬 vs  $\alpha$ -GI)

男性ではSU薬に対する $\alpha$ -GIのICERは、両薬剤の低血糖の頻度の変化によって大きくゆらぎ、500万円/QALYをまたぐことが確認された。

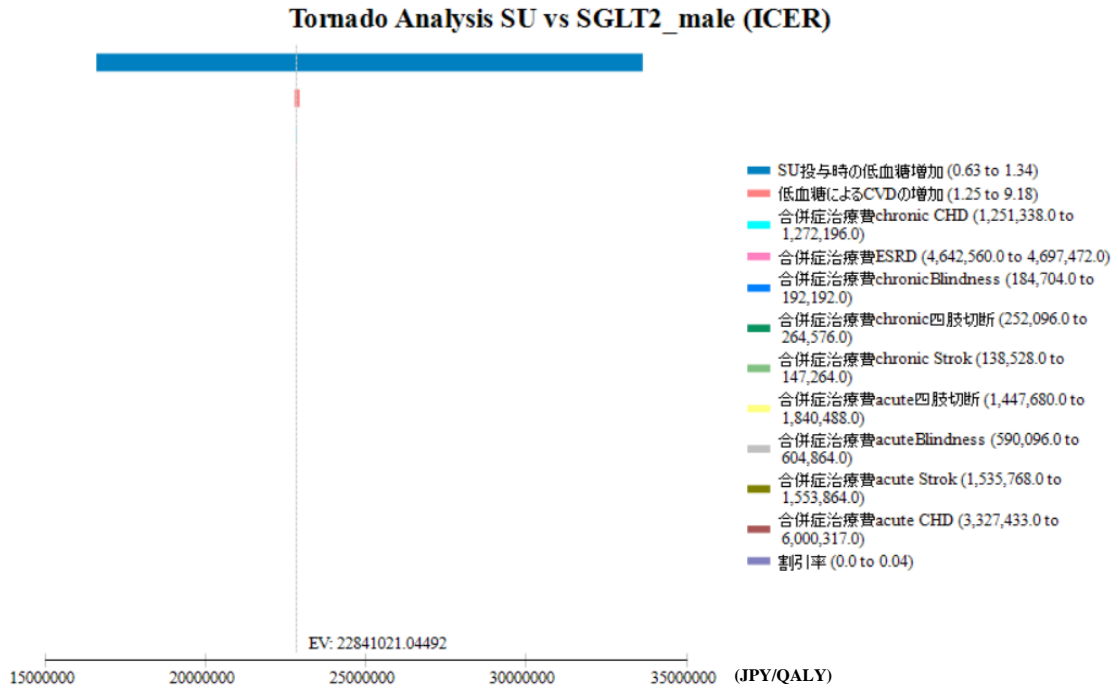


図 14 一元感度分析 (男性\_SU薬 vs SGLT-2 阻害薬)

一方、SU薬に対するSGLT-2阻害薬のICERは、SU薬の低血糖の頻度や低血糖によるCVDの増加の変化があっても500万円/QALYを大きく上回っていることが確認された。

### 6-3-2. シナリオ分析

#### DPP-4 阻害薬の効果

DPP-4阻害薬の効果を他国と同様とした場合、Fujitaらの報告(日本)の場合に比してQALYが低くなり、費用も増加したことから、劣位である(dominated)という結果となった。

表 23 シナリオ分析 DPP-4 阻害薬の効果

シナリオ分析 (女性)						
Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
DPP-4hi_JP_adj	9,606,122		19.686			23.40
DPP-4 阻害薬	9,800,678	194,556	19.629	-0.0571	dominated	23.35
シナリオ分析 (男性)						
Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
DPP-4hi_JP_adj	7,070,765		17.384			19.79
DPP-4 阻害薬	7,072,878	2,113	17.375	-0.009	dominated	19.79

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness (QALY), C: Cost (JPY), LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj j: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

#### 薬剤価格の調整

DPP-4 阻害薬と SGLT-2 阻害薬の価格に 10%の値下げが行われた場合にも、両薬剤の SU 薬に対する ICER は 500 万円/QALY を上回り、両薬剤の (SU 薬に対し劣位であるという) 結果は男女ともに変わりがなかった。

表 24 シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 90%に引き下げた場合 (女性)

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
SU 薬	9,088,190	0	19.58	0	0	23.37
DPP4hi JP adj	9,580,267	330,509	19.68	0.0652	5,070,205	23.40
DPP-4 阻害薬	9,775,004	194,737	19.62	-0.0571	dominated	23.35
SGLT-2 阻害薬	10,088,328	508,061	19.68	0.0026	197,257,214	23.43

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness (QALY), C: Cost (JPY), LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj j: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

表 25 シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 90%に引き下げた場合（男性）

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
SU 薬	6,565,044		17.35			19.77
DPP4hi JP adj	7,019,261	395,737	17.378	0.02	20,151,753	19.79
DPP-4 阻害薬	7,021,548	2,286	17.37	-0.009	dominated	19.79
SGLT-2 阻害薬	7,381,261	362,000	17.389	0.011	32,793,841	19.80

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness=QALY, C: Cost (JPY), E: Effectiveness, LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj j: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

両製剤の価格が後発医薬品程度になった(50%の値下げの場合)には、男女ともに Fujita らの報告（日本）の DPP-4 阻害薬が SU 薬に次ぐ選択肢となった。

表 26 シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 50%に引き下げた場合（女性）

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
SU 薬	9,088,190	0	19.59	0	0	23.37
DPP4hi JP adj	9,175,210	87,020	19.69	0.0982	886,542	23.40
DPP-4 阻害薬	9,372,789	197,579	19.63	-0.0571	dominated	23.35
SGLT-2 阻害薬	9,548,218	373,008	19.69	0.0026	144,822,342	23.43

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness=QALY, C: Cost (JPY), E: Effectiveness, LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj j: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

表 27 シナリオ分析 DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬の費用を 50%に引き下げた場合（男性）

Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr Eff	Incr C/E	LY
SU	6,565,044	0	17.35	0	0	19.77
DPP4hi JP adj	6,708,626	143,582	17.38	0.030	4,864,716	19.79
DPP-4 阻害薬	6,711,638	3,012	17.37	-0.009	dominated	19.79
SGLT-2 阻害薬	6,903,542	194,916	17.39	0.011	17,657,582	19.80

Incr: Incremental, Eff: Effectiveness=QALY, C: Cost (JPY), E: Effectiveness, LY: life year,

DPP-4hi\_JP\_adj j: DPP4 inhibitor efficacy adjusted with Japanese

### 6-3-3 確率感度分析 (PSA)

女性では基本分析でメトホルミンの ICER が閾値の 500 万円/ QALY を下回った。この結果の頑健性を検討すべく PSA も実施したが、図 15 (Scatter Plot) では、95%信頼区間を表す楕円が閾値(WTP)を示すライン上にあり、メトホルミンが費用対効果に優れるという傾向を確認できなかった。

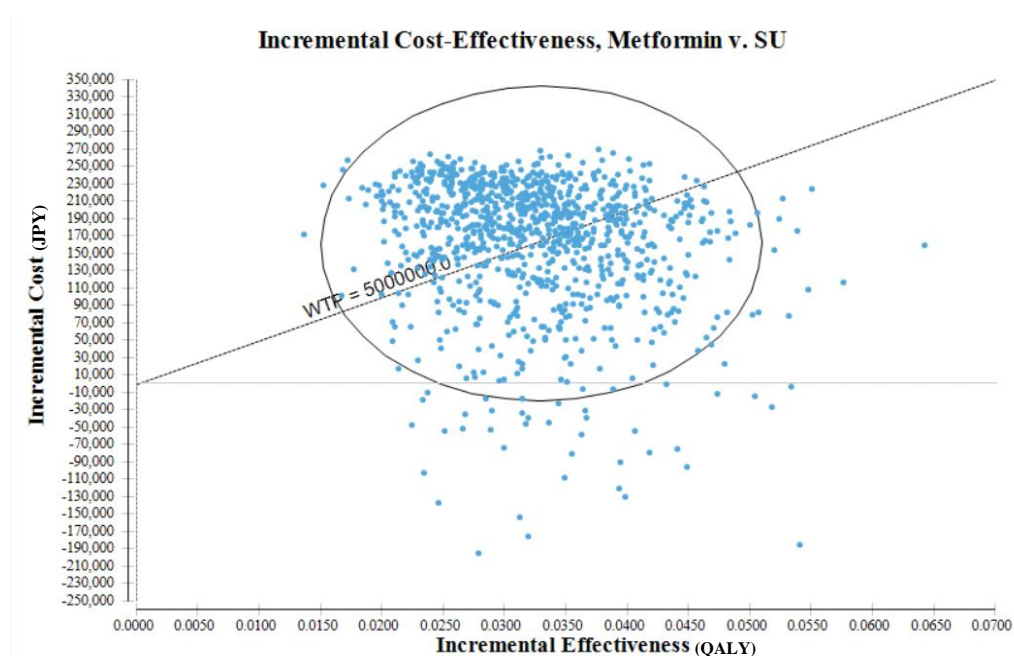


図 15 感度分析 PSA (女性\_メトホルミン vs SU 薬)

そのため、PSA の結果を CEAC(ICER を変動させた場合の受容確率 (図 16) にて検討した。その結果、ICER の閾値を 500 万円とした場合にメトホルミンを受容する確率は



28.9 %、一方、SU 薬を受容する確率は 49.1 %であった。これらは、メトホルミンは SU 薬に対し費用対効果に優れるとは言えないことを示している。

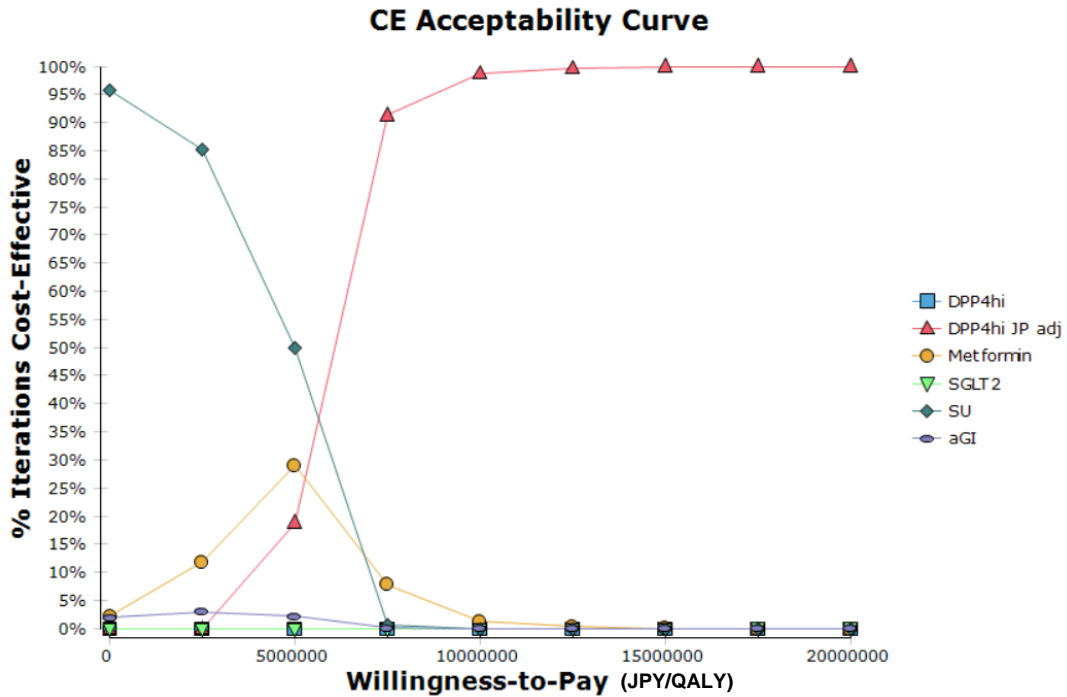


図 16 感度分析 CEAC 女性

男性では基本分析で SU 薬に対し費用対効果に優れる薬剤はないとの結果であった。

しかし、一元感度分析では  $\alpha$ -GI の ICER が、パラメーターの変化により 500 万円/QALY を下回る場合もあることが確認されたことから、この結果を検討すべく PSA を実施した。図 17 (Scatter Plot) では、95%信頼区間を表す楕円が閾値(WTP)を示すライン上にあり、 $\alpha$ -GI が費用対効果に優れるという傾向を確認できなかった。

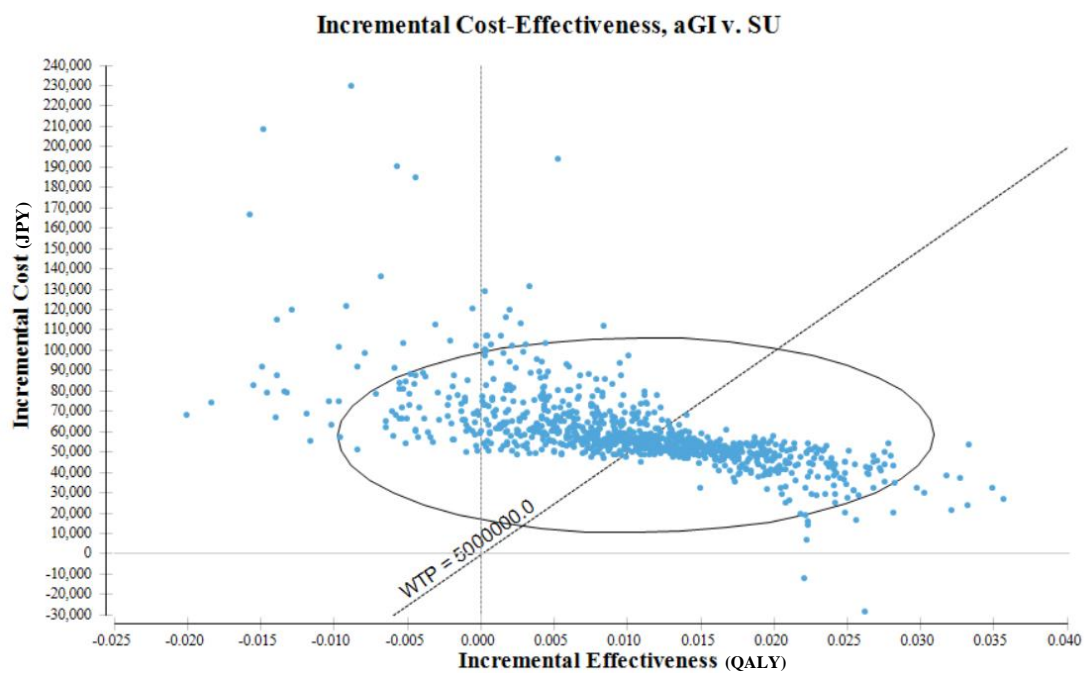


図 17 感度分析 PSA (男性\_α-GI vs SU 薬)

PSA の結果を CEAC(図 18)でも検討した結果、ICER の閾値を 500 万円とした場合に α-GI を受容する確率は 40.1 %、一方、SU 薬を受容する確率は 44.0 %であった。これは、α-GI が SU 薬と同程度に推奨できると考えられる。

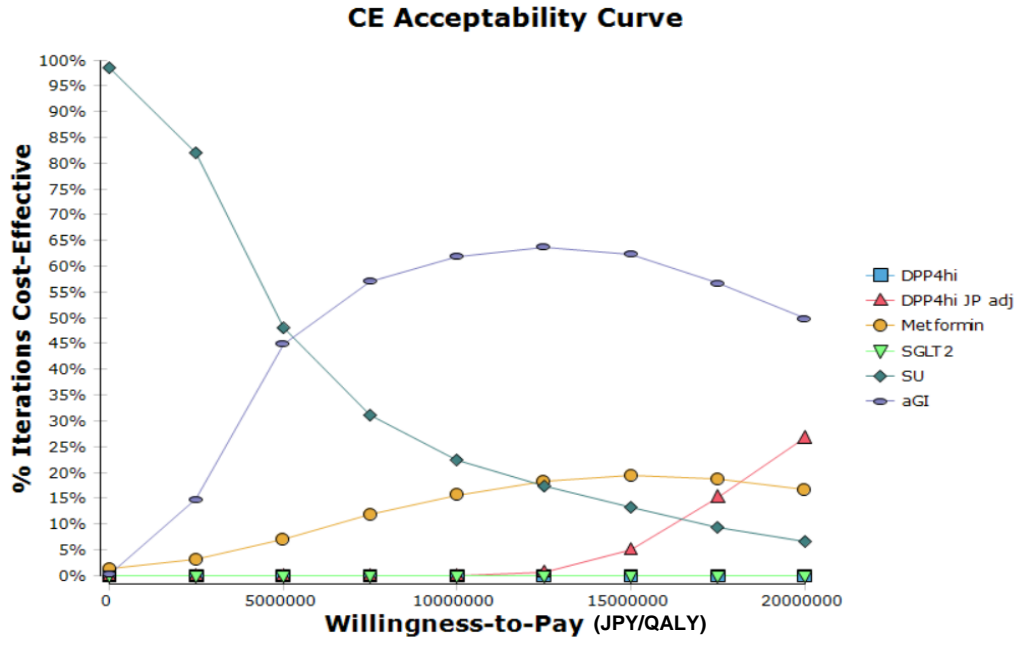


図 18 感度分析 CEAC 男性

#### 6-4. 年齢階層別のサブ解析

##### 6-4-1 女性におけるサブ解析

女性では 65 歳からの 30 年、75 歳からの 20 年は、図 19-20 に示すように Fujita らの報告（日本）の DPP-4 阻害薬の SU 薬に対する ICER が 500 万円/QALY を下回り、Fujita らの報告（日本）の DPP-4 阻害薬が第一選択薬となった。

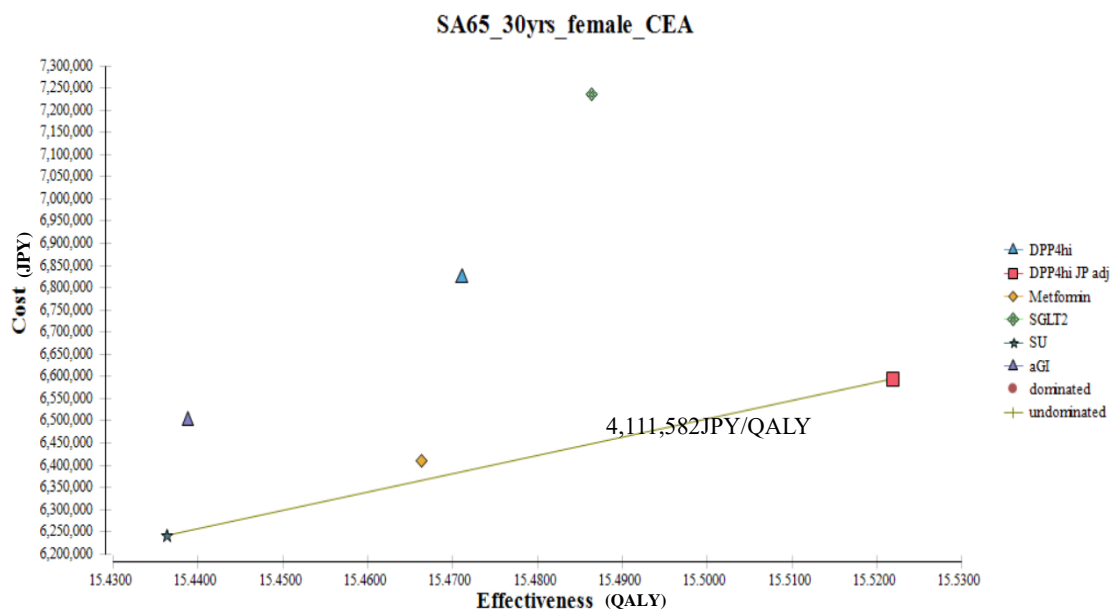


図 19 サブ解析 65 歳から 30 年の試算 (女性)

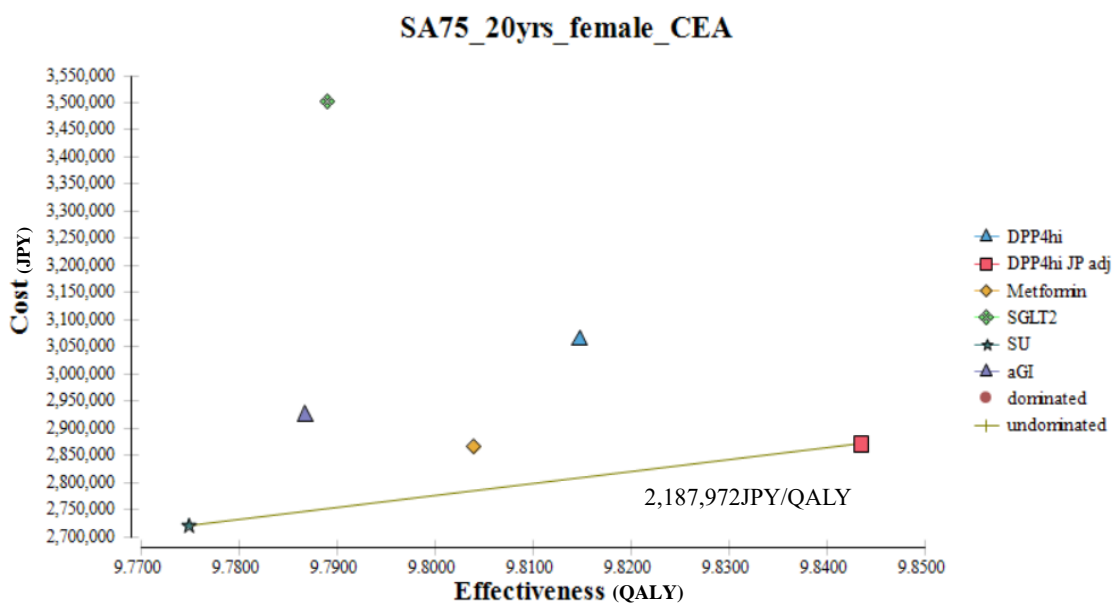


図 20 サブ解析 75 歳から 20 年の試算 (女性)

一方、85歳からの10年では、図21に示すようにメトホルミンのSU薬に対するICERが500万円/QALYを下回り、メトホルミンが第一選択薬となった

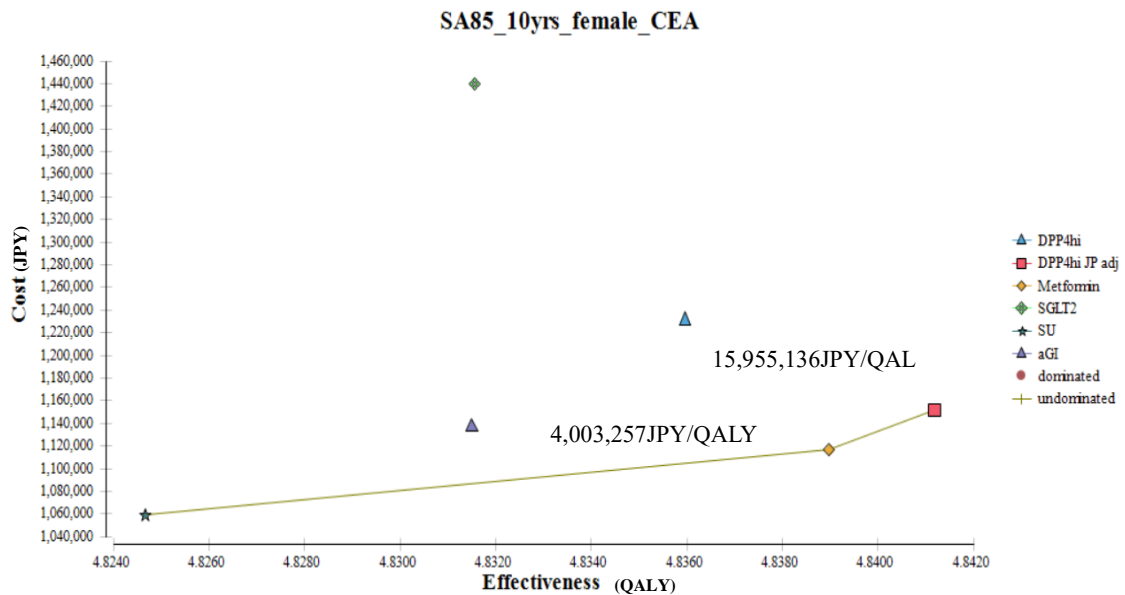


図 21 サブ解析 85歳から10年の試算（女性）

女性におけるサブ解析の感度分析

サブ解析の結果をCEAC(図22)でも検討した。ICERの閾値を500万円/QALYとした場合、65歳からの30年では、Fujitaらの報告（日本）のDPP-4阻害薬を受容する確率は75.3%、一方、SU薬を受容する確率は20.4%であり、結果の頑健性が確認された。

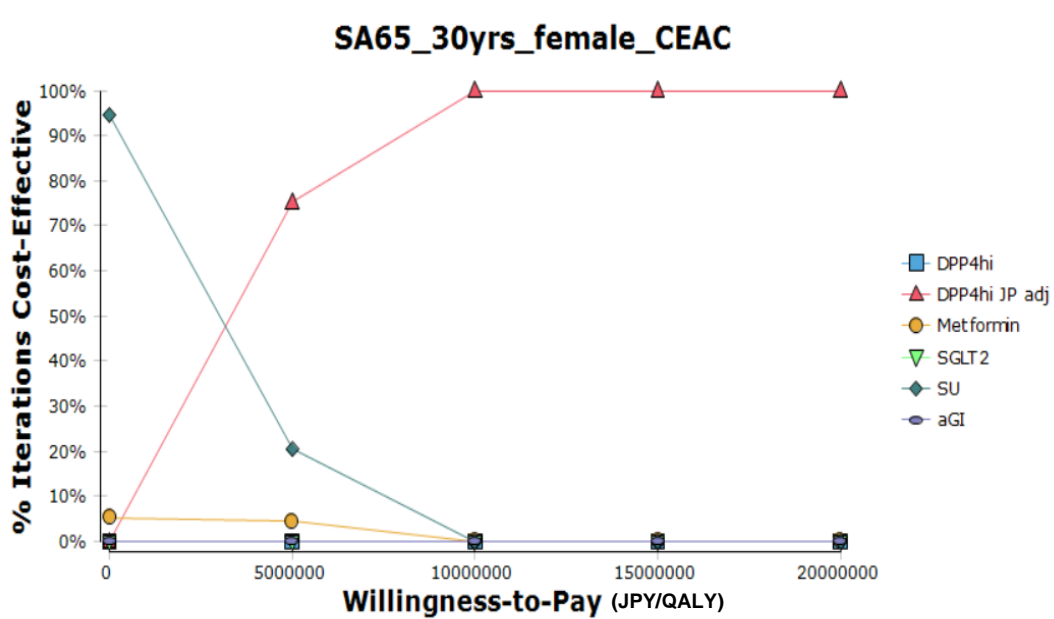


図 22 サブ解析の感度分析 65 歳から 30 年 (女性)

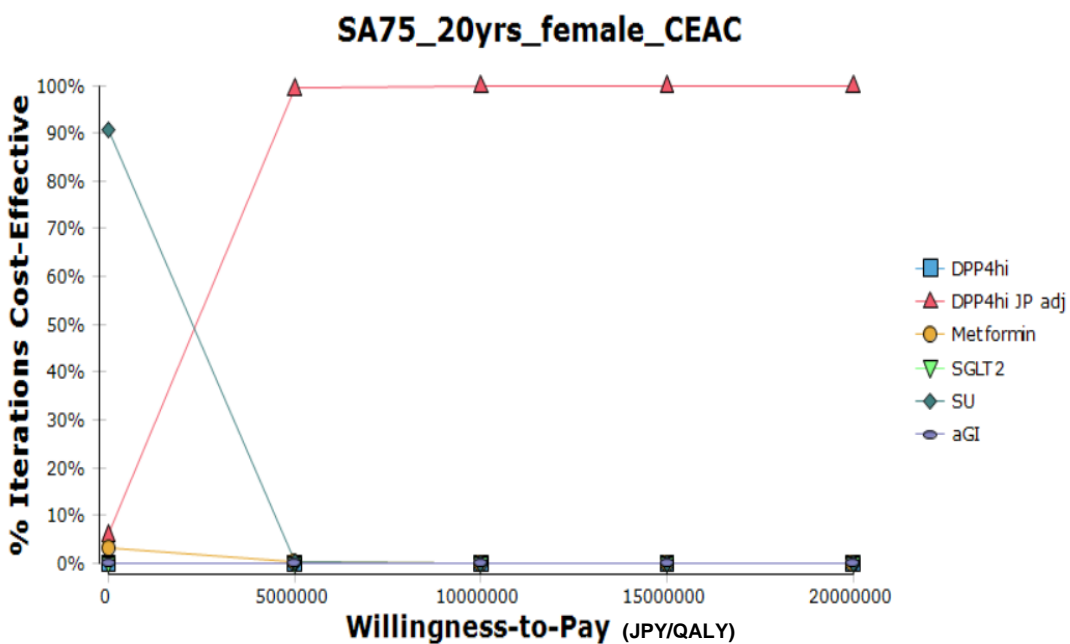


図 23 サブ解析の感度分析 75 歳から 20 年 (女性)

同様に、75 歳からの 20 年は Fujita らの報告 (日本) の DPP-4 阻害薬を受容する確率は 99.3 %、一方、SU 薬を受容する確率は 0.3 %で、結果の頑健性が確認された。

CEAC(図 24)でも、85 歳からの 10 年は ICER が 500 万円/QALY を下回ったメトホルミンを受容する確率が 54.0 %、SU 薬を受容する確率は 38.6 %であり、こちらもサブ解析の結果の頑健性が確認された。

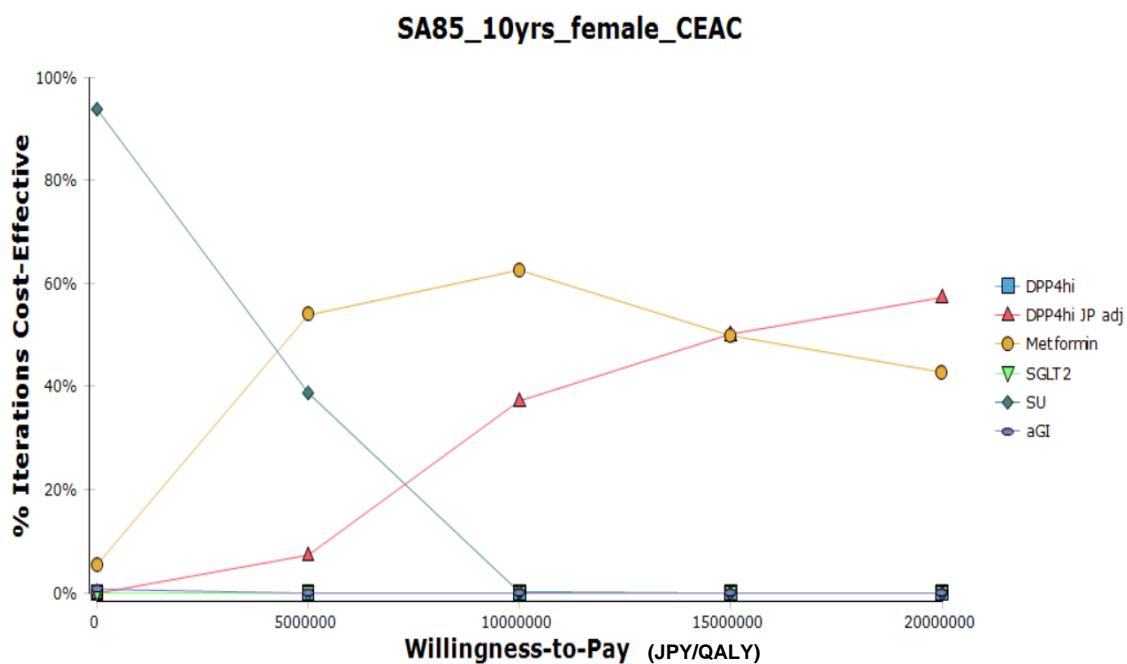


図 24 サブ解析の感度分析 85 歳から 10 年 (女性)

6-4-2 男性におけるサブ解析

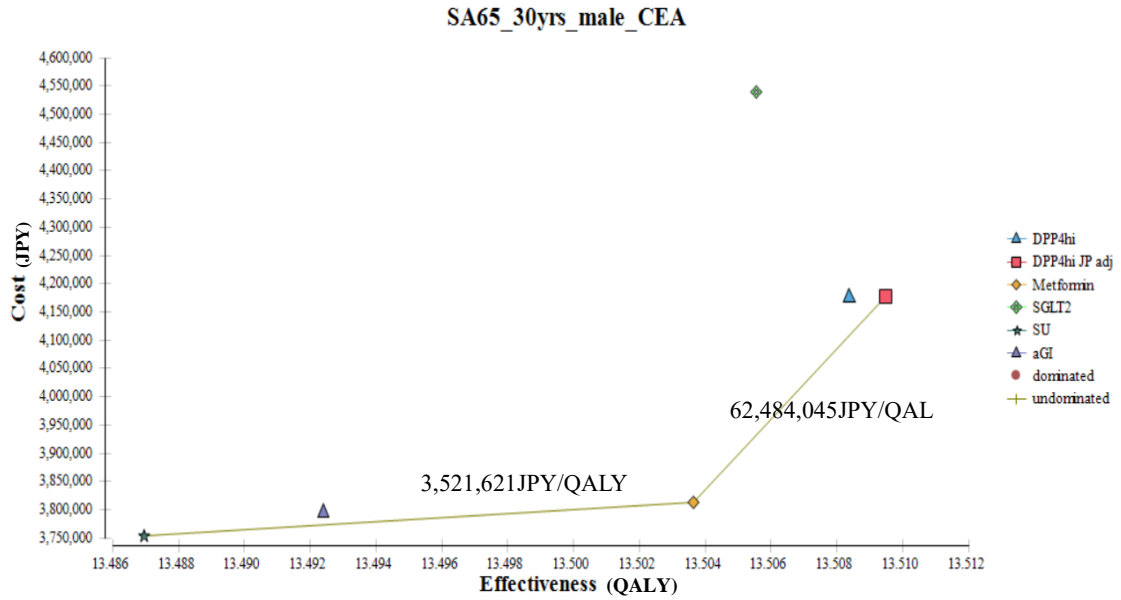


図 25 サブ解析 65 歳から 30 年の試算 (男性)

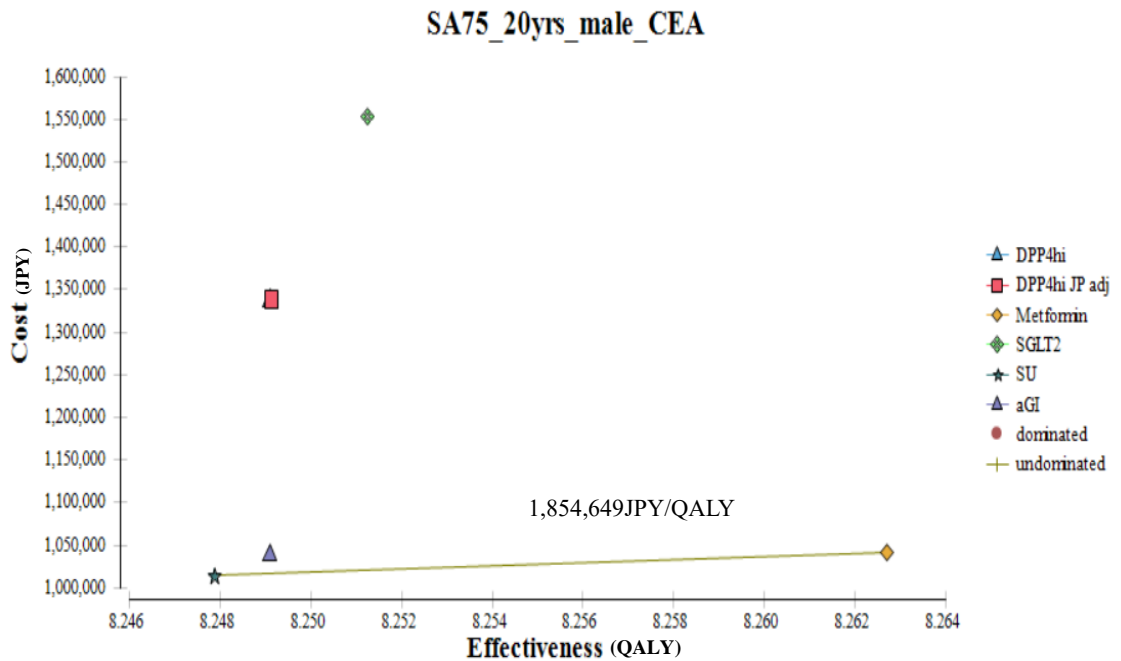


図 26 サブ解析 75 歳から 20 年の試算 (男性)



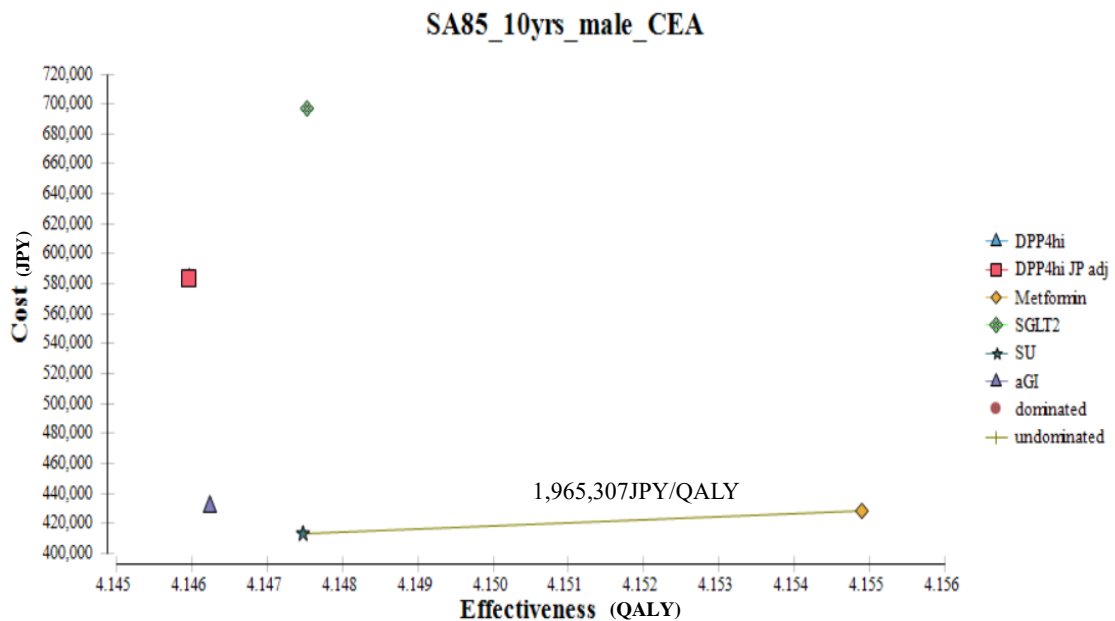


図 27 サブ解析 85 歳から 10 年の試算（男性）

図 25-27 に示すように、男性では 65 歳からの 30 年、75 歳からの 20 年、85 歳からの 10 年もメトホルミンの ICER が 500 万円/QALY を下回り、第一選択薬となった。

男性におけるサブ解析の感度分析

サブ解析の結果を CEAC(図 28)でも検討した。ICER の閾値を 500 万円とした場合、65 歳からの 30 年では、メトホルミンを需容する確率は 58.6 %、一方、SU 薬を受容する確率は 26.0 %であったこと。図 29 からは、75 歳からの 20 年では、メトホルミンを受容する確率は 93.1 %、一方、SU 薬を受容する確率は 5.8 %であったこと。図 30 からは、85 歳からの 10 年では、メトホルミンを受容する確率は 88.6 %、一方、SU 薬を受容する確率は 11.2 %であったことが確認された。

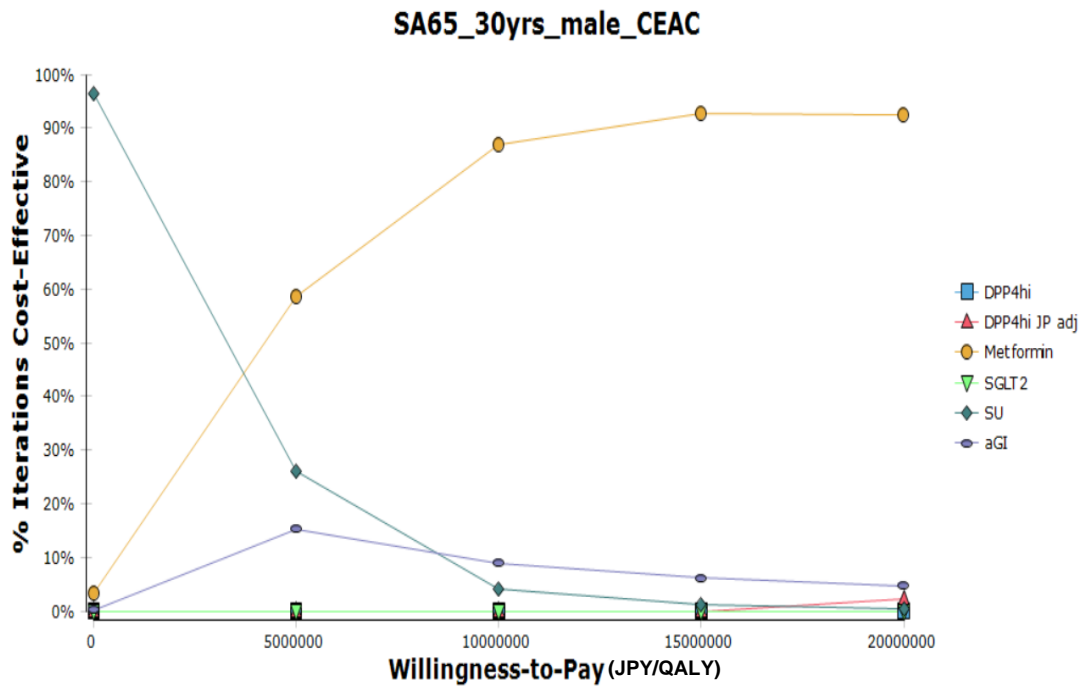


図 28 サブ解析の感度分析 65 歳から 30 年 (男性)

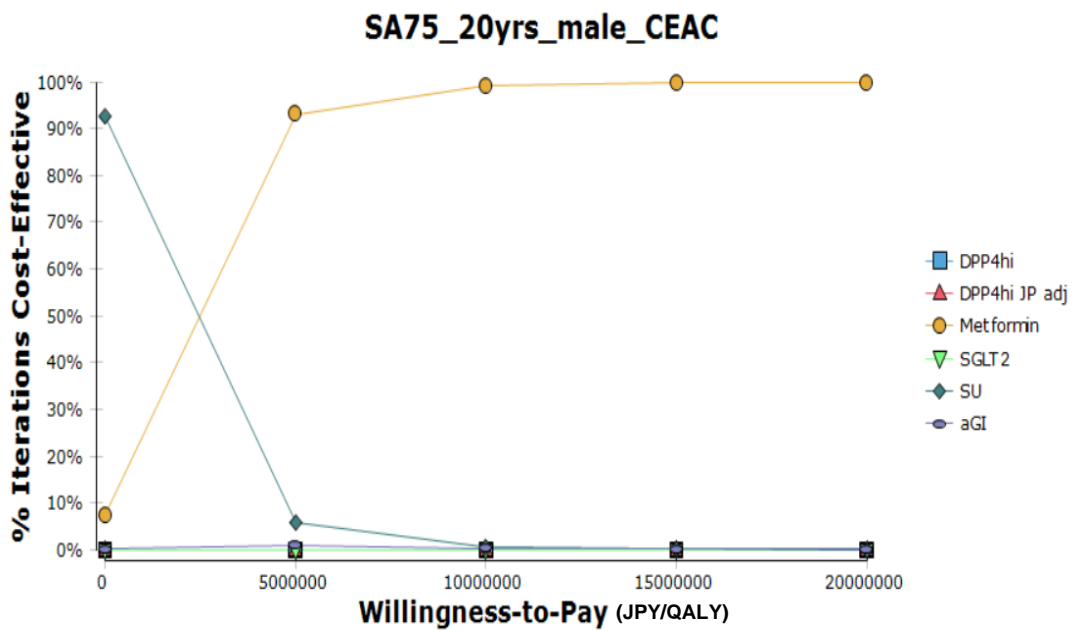


図 29 サブ解析の感度分析 75 歳から 20 年 (男性)

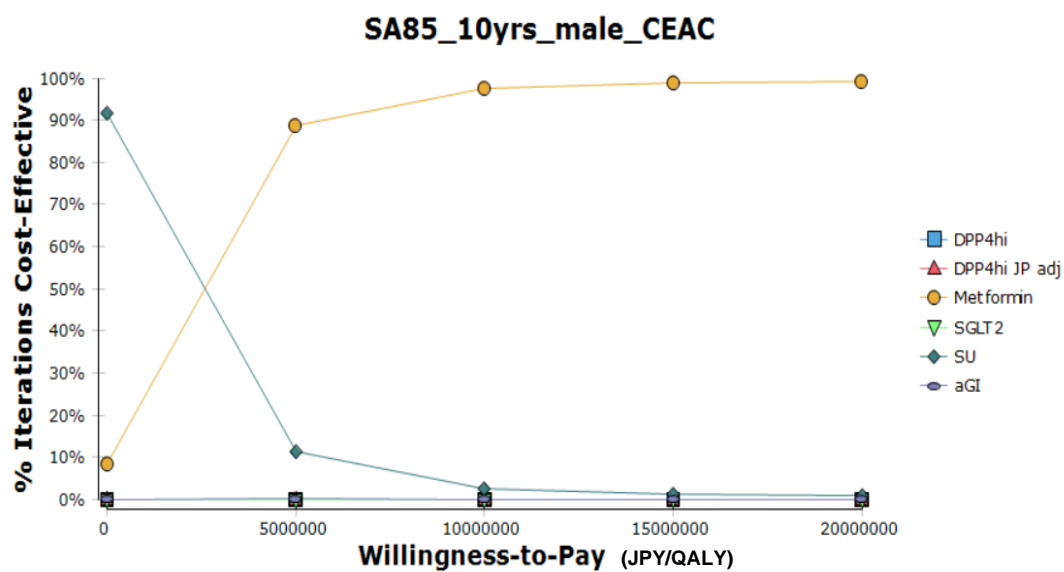


図 30 サブ解析の感度分析 85 歳から 10 年（男性）

これらから、男性における全てのサブ解析結果の頑健性が確認された。

## 第7章. 考察

本研究では、まず日本や諸外国における糖尿病の合併症進展予測と既存の医療経済評価モデルを概観し、日本の2型糖尿病患者の治療にも利用可能な新たな医療経済評価モデルのコンセプトをまとめた。次に、諸外国の糖尿病診療ガイドラインにおける医療経済評価の活用状況、日本やアジアにおける2型糖尿病治療薬(インスリン以外)の費用効果分析報告の現状をまとめ、日本の糖尿病診療ガイドラインの問題点と本研究で解決できる課題を明らかにした。以下では本研究の結果が実態に即しているかどうかを検討し、費用効果分析の結果を踏まえ、診療ガイドラインへの提言を行う。

第4章にまとめた日本やアジアにおける(インスリン以外の2型糖尿病治療薬の費用効果分析報告の)文献レビューの対象は、血糖降下によるイベント発生率低下をモデルにて推計した報告が中心となった。その結果は、SGLT-2阻害薬(Dapagliflozin)が $\alpha$ -GI(Acarbose)に対し、またDPP-4阻害薬(Saxagliptin)が $\alpha$ -GI(Acarbose)やSU薬(Glimepiride)に対して、費用対効果に優れることを報告していた。一方、CKDを持つ2型糖尿病患者にはDPP-4阻害薬による治療はSU薬に対しnot cost effectiveであるとの報告もあった。Zozayaら(2019)が行った欧米における費用効果分析のシステマティックレビューでも、SGLT-2阻害薬の費用対効果はDPP-4阻害薬やSU薬に比して一貫して優れるとの結果になっていたが、DPP-4阻害薬(Sitagliptin)はメトホルミンやSU薬(グリ

ベンクラミド) に対し not cost effective であるとの報告も見られた。そのため、Zozaya  
ら(2019)は SGLT-2 阻害薬は DPP-4 阻害薬や SU 薬に対し費用対効果に優れると総括した  
が、DPP-4 阻害薬の費用対効果に優劣をつけることは出来なかったと報告している。日本  
やアジアにおける報告は数も少なく、今回のレビューの結果だけから薬剤間の費用対効果  
の優劣を結論づけることは出来ないと考えられた。

経口血糖降下薬の第一義は血糖降下作用であるが、米国では、血糖降下に注力した大規  
模臨床試験の結果、低血糖や心血管イベント、イベント死が増加する可能性が浮上したこ  
とから Food and Drug Administration (FDA)は、臨床試験でそれらに留意することを記  
載したガイダンス(Guidance for Industry in 2008)をリリースしている<sup>106</sup>。その結果、心  
血管イベントの既往がある 2 型糖尿病患者を対象とした試験の心血管イベント発生率低下  
からモデルを構築し、費用効果分析を行う報告<sup>107</sup>も見られるようになった。

一方、今回の日本やアジアにおける文献レビューの報告では、合併症の既往を考慮しな  
い Cardiff Diabetes Model が DPP-4 阻害薬 (Saxagliptin) や SGLT-2 阻害薬  
(Dapagliflozin) の費用効果分析に利用されていた。今後の検討では合併症などの既往歴  
を考慮している UKPDS OM や IQVIA -CORE-Diabetes-Model での各種薬剤の費用効果  
分析の検証が待たれる。

#### 7-1. 日本の糖尿病合併症の発症・進展予測と新たな医療経済評価モデルのコンセプト

第4章でも言及したように、日本でも諸外国に劣らない規模の糖尿病患者を含む疫学研究や大規模臨床試験が実施されてきたが、現状では2型糖尿病治療薬の費用効果分析はほとんどなされていない。また、2-1-2で述べたようにその知見を合併症の発症・進展予測に応用しているのはJDCSのみであった。UKPDSから開発されたUKPDS risk engineが2-2-4-3で言及したように費用効果分析にも用いられているのに対し、JDCSから開発されたJJ risk engineを費用効果分析に用いた報告は2019年12月現在も見られなかった。

2-2-1から2-2-3までの海外で開発された医療経済評価モデルの検討から日本の2型糖尿病患者にそれらのモデルを適用する場合には、患者レベルのデータ入手が必要である他、合併症発症率の補正を何らかの方法で行う必要があった。本研究では患者レベルのデータ入手は困難であったことから新たなマルコフコホートモデルを構築することとした。

2-2-4-3で述べた池田ら(2010)の方法はUKPDS OMで用いられた回帰式にて算出された合併症発生率をJDCSで報告された合併症の発生率で調整した。2-1-2で言及したように、J-DOIT3の追跡8.5年でのMI発生率は0.0045~0.0052件/人・年、Stroke発生率

は0.0016~0.0039 件／人・年であり、JDCS の追跡 7.8 年での CHD 発生率（0.0106~0.0068 件／人・年）、Stroke 発生率（0.0085~0.0070 件／人・年）に対し低くなっていた。このような J-DOIT3 の合併症発生率はより近年の糖尿病の治療実態に即していると考えられ、本研究の分析では J-DOIT3 で報告された合併症の発生率を参照し、UKPDS OM で算出された合併症発生率の調整係数を算出した。

5-1 の③で述べたように日本では現在、薬剤治療における各種選択は、医療者の判断に任されており、新規発症の 2 型糖尿病患者(first-line)に使用されている薬剤は、ビグアナイド薬と DPP-4 阻害薬であると報告されている<sup>76</sup>。日本における費用対効果分析の報告は、短期におけるものであっても非常に少ないが、2019 年に入り Ihana-Sugiyama<sup>108</sup>らが Real world data を用いて first-line におけるビグアナイド薬の費用効果分析を実施した。その結果は DPP-4 阻害薬に比してビグアナイド薬が費用対効果に優れ、first-line に推奨されるというものであり、本研究で 6 つ OADs（SGLT-2-阻害薬、DPP-4 阻害薬、 $\alpha$ -GI、SU 薬、高用量メトホルミン）を低用量メトホルミンが効果不十分な糖尿病患者への追加投与(second-line)した場合の費用対効果を検討した意義が再確認できた。

第4章の文献レビューの結果、表3に挙げた Permsuwan ら(2017)は、CKD を持つ2型糖尿病患者に対する報告ではあるが、本分析と同様に DPP-4 阻害薬による治療は SU 薬に対し not cost effective であると報告している。

一方、Gu ら(2015)は DPP-4 阻害薬 (Saxagliptin) が SU 薬 (Glimepiride) に対し費用対効果に優れると報告した。その IHD、HF の発生率の和である CHD 発症率は non-fatal だけで Glimepiride 群が 0.2689 件/人・年、Saxagliptin 群が 0.2673 件/人・年であり、Non-fatal と fatal を合わせた群間差は 0.0045 件/人・年であった。本分析における SU 薬群の CHD 発生率は男性で 0.0511 件/人・年、女性で 0.0558 件/人・年で、Fujita らの報告 (日本) に基づく DPP-4 阻害薬群の CHD 発症率は、男性で 0.0509 件/人・年、女性で 0.0543 件/人・年であった。その群間差は男性で 0.0002 件/人・年、女性で 0.0015 件/人・年であり、Gu ら(2015)の報告値の 1/22.5~1/3 と大きく下回っていた。Gu ら(2015)が、Saxagliptin が Glimepiride に対し費用対効果に優れると報告できた一因には、このような CHD 発生率の違いがあると考えられる。

Gu ら(2016)はまた DPP-4 阻害薬 (Saxagliptin) が  $\alpha$ -GI (Acarbose) に対し費用対効果に優れるとも報告している。その CHD 発症率は non-fatal だけで Acarbose 群が 0.3180 件/人・年、Saxagliptin 群が 0.3166 件/人・年で、Non-fatal と fatal を合わせた群間差は 0.0027 件/人・年であった。本分析における  $\alpha$ -GI 薬群の CHD 発生率は、表 28~29 のように男性で 0.0510 件/人・年、女性で 0.0554 件/人・年で、Fujita らの報



告（日本）に基づく DPP-4 阻害薬群の CHD 発症率は、男性で 0.0509 件／人・年、女性で 0.0543 件／人・年であった。その群間差は男性で 0.0001 件／人・年、女性で 0.0011 件／人・年であり、Glimepiride に対する費用対効果と同様、本分析と Gu ら(2016)の報告との違いは CHD 発生率の違いにあると考えられる。

Gu ら(2016)は SGLT-2 阻害薬（Dapagliflozin）が  $\alpha$ -GI（Acarbose）に対し、費用対効果に優れることも報告したが、その CHD 発症率は non-fatal だけで Acarbose 群が 0.3102 件／人・年、Dapagliflozin 群が 0.3075 件／人・年、Non-fatal と fatal を合わせた群間差は 0.0042 件／人・年であった。本分析における  $\alpha$ -GI 薬群の CHD 発生率は、表 28～29 男性で 0.0510 件／人・年、女性で 0.0554 件／人・年で、SGLT-2 阻害薬群の CHD 発症率は、男性で 0.0499 件／人・年、女性で 0.0541 件／人・年であった。その群間差は男性で 0.0011 件／人・年、女性で 0.0013 件／人・年であり、Gu ら(2016)の報告した CHD 発生率を 1/3 以上下回っていた。

Kaku ら（2019）は、心血管イベントの既往がある 2 型糖尿病患者において、標準治療へのエンパグリフロジンの追加は心血管イベント、および全死亡の発生率を低下させたという EMPA-REG OUTCOME のアジア人におけるサブ解析の結果を用い、臨床試験における血糖降下作用ではなく、心血管イベントの発生率低下から離散時間型シミュレーション(DES)モデルを構築し、エンパグリフロジンの標準治療に対する費用対効果を検討した

110. EMPA-REG OUTCOME のアジア人におけるサブ解析<sup>109</sup>の被験者は 98.8～99.2 %に心血管イベントの既往があり、標準治療のメトホルミン投与は被験者の 75.4～78.2 %、SU 薬投与は被験者の 59.2～66.3 %であった。そのベースケースの分析では Hospitalization for HF が エンパグリフロジンの標準治療への追加により 0.0048 件／人・年 減少したと報告している。既往歴に心血管イベントのない 2 型糖尿病患者を対象とした本分析の、メトホルミンに対する SGLT-2 阻害薬の CHD 発生率の減少は、表 28～29 より男性で 0.0001 件／人・年、女性で 0.0012 件／人・年であり、SU 薬に対する SGLT-2 阻害薬の CHD 発生率の減少は、表 28～29 より男性で 0.0012 件／人・年、女性で 0.0017 件／人・年であった。いずれも Gu ら(2016)の報告した CHD 発生率を 1/2.8 以上回っており、このような差が Kaku らがエンパグリフロジンの標準治療への追加が費用対効果に優れると報告できた要因の一つであるとも考えられる。

表 28 合併症発生率 女性 (per patient-years)

	Blindness	Amputation	Stroke	CHD	ESRD	Hypoglycemia	Death
SU 薬	0.0432	0.0109	0.0060	0.0558	0.0250	0.0022	0.4148
メトホルミン	0.0339	0.0102	0.0055	0.0553	0.0258	0.0013	0.4151
α-GI	0.0314	0.0105	0.0059	0.0554	0.0261	0.0026	0.4151
DPP4hi_adj	0.0318	0.0102	0.0056	0.0543	0.0246	0.0026	0.4138
DPP-4 阻害薬	0.0322	0.0104	0.0056	0.0546	0.0256	0.0026	0.4151
SGLT-2 阻害薬	0.0324	0.0111	0.0054	0.0541	0.0254	0.0024	0.4133

青字：SU 薬に対し発生率が低い、赤字：SU 薬に対し発生率が高い。

表 29 合併症発生率 男性 (per patient-years)

	Blindness	Amputation	Stroke	CHD	ESRD	Hypoglycemia	Death
SU 薬	0.0146	0.0063	0.0056	0.0511	0.0147	0.0019	0.5031
α-GI	0.0148	0.0062	0.0057	0.0510	0.0145	0.0022	0.5029
メトホルミン	0.0151	0.0062	0.0058	0.0507	0.0148	0.0011	0.5030
DPP4hi_adj	0.0145	0.0063	0.0057	0.0509	0.0141	0.0022	0.5024
DPP-4 阻害薬	0.0149	0.0065	0.0058	0.0510	0.0141	0.0022	0.5025
SGLT-2 阻害薬	0.0143	0.0063	0.0057	0.0499	0.0144	0.0020	0.5025

青字：SU 薬に対し発生率が低い、赤字：SU 薬に対し発生率が高い

## 7-2. 日本の糖尿病診療ガイドラインにおける医療経済評価の可能性

2-1-2 で挙げた J-DREAMS には、電子カルテやレセプトなど多くの詳細な臨床・費用情報が集積されつつある。この情報から心血管系イベントの発症・進展だけでなく、腎機能低下や神経障害の進展をも加味した UKPDS-OM を超える精緻な医療経済評価モデルの構築が期待される。しかし UKPDS の 10 年の追跡結果が UKPDS33 として発表されたのが 1998 年で、UKPDS OM1 がリリースされたのはその 6 年後の 2004 年であった。従って J-DREAMS などから精緻な医療経済評価モデルが構築されるまでには相応の時間を要するものと考えられる。それまでの次善策としては、米国が 2016 年まで実施していたように国内外の文献レビューを検討し、ガイドラインにその知見を示すことが、医療者が今後明らかとなる糖尿病治療薬の医療技術評価の結果を踏まえ、患者の経済的負担を軽減する薬剤選択を行う一助となると考えられる。

医政発 0329 第 43 号通知により、費用対効果評価の結果によっては、薬剤価格の調整が行われることとなり、類似薬効比較方式により算定された医薬品については、画期性加算、有用性加算（Ⅰ）又は有用性加算（Ⅱ）の加算部分割合を費用対効果評価による価格調整前の価格に乗じて得た額を価格調整の対象とすることとなった。このため本研究での薬剤価格は後発品のない場合、薬価収載時に有用性加算（Ⅱ）で+10%の補正がなされた先発品の価格を用い、薬剤価格の調整の影響を検討した。その結果、DPP-4 阻害薬や SGLT-2 阻害薬に対する薬剤価格の調整は、10%の薬価引き下げを行っても、ICER の閾値を下回ることにはなかった。DPP-4 阻害薬の価格を後発医薬品程度に引き下げた場合には、男女ともに日本の DPP-4 阻害薬 ICER が 500 万円/QALY を下回ることが示された。

価格調整にあたっては、中央社会保険医療協議会総会が、費用対効果評価専門組織から報告された費用対効果評価案を審議し、費用対効果評価の結果を決定する。費用対効果評価が決定されたものについては、「薬価算定の基準について」及び「特定保険医療材料の保険償還価格算定の基準について」に基づき、年 4 回、対象品目の価格調整を行う<sup>61</sup>とされているが、費用対効果評価専門組織が本分析の結果を参照し、診療ガイドラインに費用対効果分析の検討と介入法や推奨薬剤に関する知見が示されることによって、価格調整に影響することも考えられる。

Minds は「希少疾患など、エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」<sup>110</sup>で次のような提言を行っている。まず、文献レビューでは、エビデンスが少ないことを考慮し、全体として、どこまでのエビデンスが得られているかについて、定性的なシステマティックレビューを行う。また推奨作成で合意に達しない場合には、推奨を作成せず「future research question」として「研究提言」に留める。

糖尿病診療ガイドラインにはこのような提言も加味し 7-3 に挙げるような事項が明記されることが期待される。

### 7-3. 日本の糖尿病診療ガイドラインへの提言

本研究では、低用量メトホルミンでは効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する追加投与 (second-line) の薬剤の費用効果分析を実施した。分析にあたっては糖尿病の合併症の発生率やベースラインの効用値に性差があることを可能な限り考慮した。その結果、ICER の閾値を 500 万円/QALY と考える SU 薬に比して費用対効果に優れる薬剤は、女性の基本分析からは SU 薬が推奨されることが明らかとなった。一方、男性では、ICER の閾値を 500 万円/QALY と考えると SU 薬に比して費用対効果に優れる薬剤はなかったが、CEAC の結果から、閾値を僅かに上回る  $\alpha$ -GI の受容確率が SU 薬と僅差であった。Decision

Modeling for Health Economic Evaluation<sup>111</sup> では、従来療法に対して新規薬剤の ICER が閾値を僅かに上回り CEAC が 50%を下回る場合であっても、費用対効果が良好であるとしていることから、この分析においても  $\alpha$ -GI は SU 薬と同程度に推奨されると考えられた。

高齢者糖尿病の診療向上のため、日本糖尿病学会と日本老年医学会は高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017<sup>112</sup>を発行している。その中では低血糖の恐れがあるとして SU 薬と  $\alpha$ -GI の投与には注意を喚起している。今回の分析モデルは一元感度分析の結果から、低血糖の発現による影響を大きく受けることが確認されており、サブ解析の結果からは、年齢により推奨薬剤が変わること、具体的には基本分析に含まれていた SU 薬や  $\alpha$ -GI が、60 歳代以上には含まれていないとの結果が得られた。年齢に伴う低血糖と心血管系イベントの増加を加味した本分析のモデル構成が実態に即した分析結果をもたらしたと考えられる。

本分析の基本分析・サブ解析とその感度分析の結果から、性別及び年代別に費用対効果に優れる薬剤（推奨薬剤）が明らかとなり、ガイドラインには以下のような記載が可能となった。

「費用対効果の観点からは、低用量メトホルミンが効果不十分な場合の追加薬剤(second-line)として合併症の既往のない女性の場合、50 歳代は SU 薬、60-70 歳代は DPP-4 阻害

薬、80歳代以降はメトホルミンを推奨する。合併症の既往のない男性の場合、50歳代はSU薬もしくは $\alpha$ -GI、60歳代以降はメトホルミンを推奨する。また、低血糖の既往がある場合には、SU薬以外の薬剤も考慮する。」

また、ガイドライン（第2章の「糖尿病治療の目標と指針」）の「Q 2-1 糖尿病治療の目標は？」には、QoLを保つことと共に患者の経済的な負担を軽減することを、「Q 2-2 糖尿病の基本方針はどう考えるべきか？」には、継続的な治療のために、患者の経済的負担軽減に資する情報を吟味することが、チーム医療による糖尿病教育と同様に不可欠であることを、明記することが望まれる。

#### 7-4. 本研究の限界と今後の課題

本研究の日本やアジアにおける（インスリン以外の2型糖尿病治療薬の費用効果分析報告の）文献レビューでは、血糖降下によるイベント発生率低下をモデルにて推計した報告が中心となった。しかし、2019年には血糖降下による影響は加味せず、心血管イベント発生率低下からモデルを構築し、費用効果分析を行う報告も現れて来たことから、今後のレビューにおいては、そのような費用効果分析を含む検討がなされる必要がある。その際には、対象となる患者の背景、考慮された臨床パラメーターやモデルの構造を踏まえた考察が期待される。

2-2 で紹介したように糖尿病治療薬の費用効果分析モデルの多くは、患者一人一人の合併症の進展を追跡するマイクロシミュレーションを用いている。本研究の費用効果分析では個々の患者データが入手出来なかったことから、既往歴に心血管イベントのない2型糖尿病の患者集団を対象としたマルコフコホートモデルを用い、生涯に渡る治療効果と費用の推計を行った。

今回のモデル構築においては、5-2-1-1 で言及したように、重症低血糖の発現とそれに伴う CHD、Stroke の発生率増加を加味した。Lee ら<sup>113</sup>は重症低血糖による ESRD の発生率増加を報告しているが、日本で類する報告が見当たらなかったことから、今回のモデルでは重症低血糖から ESRD への移行は加味していない。

合併症の発症は、性別だけでなく年齢や罹病期間など時間の経過によっても変化するため、本分析では性別・年齢階層別の合併症発症率を UKPDS-OM1 を用いて 6-1-1 に示したように算出した。算出値の内、心血管系イベントの発生率に関しては、5-2-1-3 で述べた補正を行っている。

糖尿病性腎症に対する治療費用は、本分析では腎機能低下などの経過を加味せず、透析導入・維持透析のみを考慮している。糖尿病性神経障害については、本分析では四肢切断のみで代替した。



今後の費用効果分析では個々の患者を対象としたマイクロシミュレーションによる推計、日本人を対象とした UKPDS-OM のようなモデルの構築と活用、各種合併症の既往、腎機能低下の過程や糖尿病性神経障害を加味した分析の実施が望まれる。

## 第 8 章. 総括

本研究では、日本では初めて、糖尿病の医療経済評価に用いられているモデルの特徴を日本や欧米における糖尿病の疫学研究との関連を含めて述べた。(第 2 章) また、近年には報告のない日本やアジアにおける OAD の費用効果分析報告の現状をまとめ紹介している。(第 4 章) 費用効果分析では、これまでに殆ど検討のない日本の 2 型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬による治療の医療経済評価を、より新しい大規模臨床試験の結果(治療実態)を踏まえ、男女別に検討を行った。費用対効果評価の薬価算定への利用が制度化され、費用対効果評価の結果によっては、薬剤価格の調整が行われることとなったことから、本研究では調整が行われた場合の影響も検討した。(第 5-7 章) 費用効果分析の結果から低用量メトホルミンが効果不十分な場合の追加薬剤には、OAD の薬価が現行基準にある場合、合併症の既往のない女性においては SU 薬、合併症の既往のない男性においては SU 薬と  $\alpha$ -GI が推奨されるとの結果が示された。また、分析からは年齢により推奨薬剤が変わることも示された。(第 6 章)

今後のガイドライン作成にあたっては、医療者が今後明らかとなる糖尿病治療薬の医療技術評価の結果を踏まえ、患者の経済的負担を軽減する薬剤選択を行うためにもエビデンスの1つに費用効果分析の結果が記載されることが望まれる。

## 謝辞

本研究の実施や本稿作成にあたり、懇切なご指導並びに、ご支援をいただきました国際医療福祉大学大学院 薬学研究科、医学研究科の池田 俊也 教授、山田 治美 教授、武藤 正樹 教授、小川 俊夫 教授に深甚の謝意を表します。

本研究の費用パラメーター（表 34.合併症を伴わない費用）の算出にあたっては、国際医療福祉大学市川病院 野田光彦先生にご助言を頂きました。ここに深謝いたします。

本研究は、国際医療福祉大学大学院 薬科学研究科在学中の「Cost-effectiveness Analysis of Early Intervention with Insulin for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Japan」からの気づきを得て実施しました。このような一連の研究の機会をくださった池田 俊也 教授をはじめ、国際医療福祉大学大学院の先生方に改めて御礼申し上げます。

最後に、6年間の研究を支えてくれた家族・友人に心から感謝します。

## 利益相反

筆者はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に2018年12月まで在籍したが、本研究並びに本課程について、学費等の金銭的な支援を受けていない。また、2019年1月以降は利益相反に該当する関係はなかった。

## 文献一覧

1. 福田 敬, 白岩 健, 池田 俊也, 他. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. 保健医療科学 2013 Vol.62 No.6 p.625-40.
2. Michael FD, et al. (久繁哲徳他, 監訳) 保健医療の経済的評価. じほう, 東京, 2003. pp175.
3. Marthe.RG, et al. (池上直己他, 監訳) 医療の経済評価. 医学書院, 東京, 1999. pp11, 88.
4. 五十嵐中, 佐藤麻理. 「薬剤経済」わかりません. 東京図書, 東京, 2014. pp19.
5. 鎌江伊三夫. 医療技術評価ワークブック. じほう, 東京, 2016. pp212.
6. 中央社会保険医療協議会 費用対効果評価専門部会 第 50 回議事録 (2018 年 8 月 22 日) [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203149\\_00001.htm](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000203149_00001.htm). Accessed November 26, 2019.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019, Chapter 3. [https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF\\_Atlas\\_9th\\_Edition\\_2019.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf). Accessed November 26, 2019.
8. 厚生労働省. 平成 28 年度 国民健康・栄養調査 結果の概況(平成 29 年 9 月 21 日) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>. Accessed November 26, 2019.

9. 厚生労働省. 平成 29 年度 国民医療費の概況 (令和元年 9 月 26 日) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/17/dl/data.pdf>. Accessed November 26, 2019.
10. 日本糖尿病学会(編) 糖尿病診療ガイドライン 2019. 南江堂, 東京, 2019. pp21.  
[http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content\\_id=4](http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4). Accessed November 26, 2019.
11. Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetol.* 2019; 56(3):309-319.
12. Fukuda H, Ikeda S, Shirowa T, et al. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2016; 34(10):1005-14.
13. The Diabetes Trials Unit, University of Oxford. <https://www.dtu.ox.ac.uk/>. Accessed November 26, 2019.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

- complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
  16. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clinical Science* 2001; 101:671-679.
  17. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. Risk of Stroke in Type 2 Diabetes Estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine. *Stroke* 2002; 33:1776-1781.
  18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22:1125-1136.
  19. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making* 2002; 4:340-349.
  20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes (UKPDS 40). *British Medical Journal* 1998; 317:720-726.

21. Gray A, Raikou M, McGuire A, et al. Cost-effective analysis of intensive blood glucose control with metformin in overweight patients with type 2 diabetes. *British Medical Journal* 2000; 320:1373-1378.
22. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013; 56:1925-1933.
23. FHS Risk Functions. Framingham Heart Study. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/>. Accessed November 26, 2019.
24. Simon R, Heller. A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009 ; 32(Suppl 2): S357–S361.
25. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, et al. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia*. 2010; 53(5):821-31.

26. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(3) :393-8.
27. ADVANCE risk engine. <http://www.advanceriskengine.com/>. Accessed November 26, 2019.
28. 清原裕. リスクスコアを用いた糖尿病発症予防:久山町研究. *糖尿病診療マスター* 2013;11(8) 811-814.
29. 松永佐澄志、田中司朗、曾根博仁. JDCS(Japan Diabetes Complication Study) 日本臨床 2016; 74(suppl1):645-649.
30. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al. Cohort profile: The Japan diabetes complications study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1054-62.
31. 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業) 分割報告書「糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 Japan Diabetes Complication Study: JDCS」(主任研究者: 山田信博) 平成 16 年度総括・分担研究報告書. pp44.
32. 荒木 厚 井藤 英喜. 高齢者の糖尿病治療: J-EDIT (The Japanese Elderly Intervention Trial)研究の知見をふまえて. *日老医誌* 2015 ; 52 : 4-11.



33. Araki A, Iimuro S, Sakurai T, et al. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial--study design, baseline characteristics and effects of intervention. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12 Suppl 1:7-17.
34. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* 2013; 36(5):1193-9.
35. 新潟大学医学部・大学院医歯学総合研究科 血液・内分泌・代謝内科学分野. 日本人2型糖尿病患者さんの合併症リスクエンジン (JJ リスクエンジン)  
<https://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/jjre.html>. Accessed November 26, 2019.
36. 津金昌一郎, 野田光彦. JPHC スタディ : 糖尿病とがん、循環器疾患および死亡リスクとの関係. *日本臨床* 2016;74(suppl1):667-671.
37. 日本糖尿病学会(編) 糖尿病診療ガイドライン 2019. 南江堂, 東京, 2019. pp377-8.  
<http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/gl/GL2019-appendix-04.pdf>. Accessed November 26, 2019.
38. 主解析 1.1 版, J-DOIT3 の結果(医療従事者向け), 日本糖尿病財団  
[http://www.jdoit3.jp/jdoit3\\_result\\_medical.html](http://www.jdoit3.jp/jdoit3_result_medical.html). Accessed November 26, 2019.

39. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):951-964.
40. 診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System) [jdreams.jp/system/](http://jdreams.jp/system/). Accessed November 26, 2019.
41. 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計, 他. 一糖尿病の死因に関する委員会報告— アンケート調査による日本人糖尿病の死因 —2001~2010年の10年間, 45,708名での検討—. *糖尿病* 2016; 59(9):667-684.
42. Asche CV, Hippler SE, Eurich DT. Review of models used in economic analyses of new oral treatments for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2014; 32(1):15-27.
43. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004; 47:1747–1759.

44. Davis TM, Cull CA, Holman RR, et al. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001; 24: 1167-1174.
45. McEwan P, Foos V, Palmer JL, et al. Validation of the IMS CORE Diabetes Model Value Health. 2014; 17(6):714-24.
46. IQVIA Core Diabetes Model 製品ホームページ <https://www.core-diabetes.com/>. Accessed November 26, 2019.
47. Clarke PM, Glasziou P, Patel A, et al. Event rates, hospital utilization, and costs associated with major complications of diabetes: a multicountry comparative analysis. *PLoS Med.* 2010; 7(2): e1000236.
48. McEwan P, Ward T, Bennett H, et al. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost Eff Resour Alloc.* 2015; 13:12.
49. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health.* 2012; 15(6):796-803.
50. Charokopou M, Sabater FJ, Townsend R, et al. Methods applied in cost-effectiveness models for treatment strategies in type 2 diabetes mellitus and their

- use in Health Technology Assessments: a systematic review of the literature from 2008 to 2013. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):207-18.
51. Kuo S, Bryce CL, Zgibor JC, et al. Cost-effectiveness of implementing the chronic care model for diabetes care in a military population. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5 (3) :501-13.
52. Yu J, Shah BM, Ip EJ, et al. A Markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: evidence from Kaiser Permanente Northern California. *J Manag Care Pharm.* 2013 ;19(2):102-14.
53. Shono A, Kondo M, Hoshi SL. Cost-effectiveness of a New Opportunistic Screening Strategy for Walk-in Fingertip HbA1c Testing at Community Pharmacies in Japan. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1218-1226.
54. 池田 俊也, 小林 慎. 2型糖尿病患者に対するスルホニル尿素薬+メトホルミン併用療法とスルホニル尿素薬+ピオグリタゾン併用療法の費用対効果分析. *糖尿病* 2010; 53(7): 469-475.
55. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Accessed November 26, 2019.

56. The American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. Diabetes Care 2016; 39(Supplement 1): S1-S2.
57. The American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care 2017; 40(Supplement 1): S64-S74.
58. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes. The New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council Public Meeting – Final Report – December 2014. <https://icer-review.org/announcements/new-england-regional-council-offers-guidance-on-effective-management-of-type-2-diabetes-2/>. Accessed November 26, 2019.
59. ISPOR. China Mainland – Pharmaceuticals. Global Health Technology Assessment Road Map <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/China.asp#2>. Accessed November 26, 2019.
60. 中华医学会糖尿病学分会. 中华糖尿病杂志 2018 年 1 月第 10 卷第 1 期 pp8
61. 五十嵐 中. アジアにおける医療技術評価の萌芽. 医療技術の経済評価と公共政策. 東京: じほう, 2013 pp246-266.

62. Lee BW, Kim JH, Ko SH, et al. Insulin therapy for adult patients with type 2 diabetes mellitus: a position statement of the Korean Diabetes Association, 2017. Korean J Intern Med. 2017;32(6):967-973.
63. 医政発 0329 第 43 号通知. 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の費用対効果評価に関する取扱いについて(平成 31 年 3 月 29 日)
64. 日本糖尿病学会. 第 3 次 対糖尿病 5 ヶ年計画. (2015 年 5 月 21 日)  
[http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content\\_id=23](http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content_id=23). Accessed November 26, 2019.
65. Zozaya N, Capel M, Simón S, et al A systematic review of economic evaluations in non-insulin antidiabetic treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. Global & Regional Health Technology Assessment Volume 2019: 1–26.
66. Permsuwan U, Dilokthornsakul P, Thavorn K, et al. Cost-effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy versus sulfonylurea monotherapy for people with type 2 diabetes and chronic kidney disease in Thailand. J Med Econ. 2017; 20(2):171-181.
67. Ishii H, Madin-Warburton M, Strizek A, et al. The cost-effectiveness of dulaglutide versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan. J Med Econ. 2018; 21(5):488-496.

68. Gu S, Wang X, Qiao Q, et al. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(12):1688-1697.
69. Gu S, Zeng Y, Yu D, et al. Cost-Effectiveness of Saxagliptin versus Acarbose as Second-Line Therapy in Type 2 Diabetes in China. *PLoS One.* 2016;11(11): e0167190.
70. Gu S, Mu Y, Zhai S, et al. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin versus Acarbose as a Monotherapy in Type 2 Diabetes in China. *PLoS One.* 2016;11(11): e0165629.
71. Zhang X, Liu S, Li Y, et al. Long-Term Effectiveness and Cost-Effectiveness of Metformin Combined with Liraglutide or Exenatide for Type 2 Diabetes Mellitus Based on the CORE Diabetes Model Study. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156393.
72. Deng J, Gu S, Shao H, et al. Cost-effectiveness analysis of exenatide twice daily (BID) vs insulin glargine once daily (QD) as add-on therapy in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by oral therapies. *J Med Econ.* 2015;18(11):974-89.
73. Gu S, Deng J, Shi L, et al. Cost-effectiveness of saxagliptin vs glimepiride as a second-line therapy added to metformin in Type 2 diabetes in China. *J Med Econ.* 2015;18(10):808-20.

74. Gao L, Zhao FL, Li SC. Cost-utility analysis of liraglutide versus glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes patients in China. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012; 28(4):436-44.
75. Chirakup S, Chaiyakunapruk N, Chaikledkeaw U, et al. Cost-effectiveness analysis of thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetic patients receiving sulfonylureas and metformin in Thailand. *Value Health*. 2008; 11 Suppl 1: S43-51.
76. Kadowaki T, Sarai N, Hirakawa T, et al. Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient characteristics and severity of renal impairment: A Japanese database analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2830-2839.
77. 糖尿病データベース構築委員会. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究 - 研究計画と 2 型糖尿病のベースラインデータ : JDCP study 1. *糖尿病* 2015; 58(5) 346-357.
78. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, et al. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value Health*. 2006 Jan-Feb;9(1):47-53.



79. Goto A, Goto M, Terauchi Y, et al. Association Between Severe Hypoglycemia and Cardiovascular Disease Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(3):e002875
80. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):951-964.
81. 厚生労働省. 平成 29 年国民健康栄養調査 結果の概況(平成 30 年 9 月 11 日)  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html). Accessed November 26, 2019.
82. 高村 宏、平尾 紘一、川井 紘一、他. 糖尿病患者の喫煙状況と禁煙指導の必要性に関する研究 (JDDM21) . *糖尿病* 2011; 54(10):779-785.
83. 井上 博, 他(2012 年度合同研究班). 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013 年改訂版).  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_inoue\\_d.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_d.pdf). Accessed November 26, 2019.
84. Ohnishi H, Sawayama Y, Furusyo N, et al. Risk factors for and the prevalence of peripheral arterial disease and its relationship to carotid atherosclerosis: the

- Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17(7):751-8.
85. Ikeda Y, Kubo T, Oda E, et al. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis. *J Diabetes Investig.* 2018; 9(4): 925-936.
86. Oshima M, Toyama T, Haneda M, et al. Estimated glomerular filtration rate decline and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018; 13(8):e0201535.
87. 厚生労働省. 平成 29 年簡易生命表の概況 <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/ife/life17/index.html>. Accessed November 26, 2019.
88. Yano Y, Kario K, Ishikawa S, et al. Associations between diabetes, leanness, and the risk of death in the Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetes Care.* 2013; 36(5):1186-92.
89. Shiga T, Kohro T, Yamasaki H, et al. Body Mass Index and Sudden Cardiac Death in Japanese Patients After Acute Myocardial Infarction: Data From the JCAD Study and HIJAMI-II Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14).

90. Iwase M, Fujii H, Nakamura U, et al. Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;137:183-189.
91. Fukuda H, Ikeda S, Shiroiwa T, et al. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2016; 34(10):1005-14.
92. Kuwabara K, Imanaka Y, Matsuda S, et al. Impact of age and procedure on resource use for patients with ischemic heart disease. *Health Policy* 2008; 85(2) 196–206.
93. Kuwabara K, Matsuda S, Anan M et al. Difference in resource utilization between patients with acute and chronic heart failure from Japanese administrative database. *Int J Cardiol.* 2010; 141: 254-9.
94. Ikeda Y, Kubo T, Oda E et al. Retrospective analysis of medical costs and resource utilization for severe hypoglycemic events in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(3):857-865.
95. 厚生労働省、保健局調査課。「血糖降下薬の薬剤料の推移等について」（平成31年1月）最近の調剤医療費（電算処理分）の動向（トピックス）（平成30年度）

[https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/database/zenpan/cyouzai\\_doukou\\_topics\\_h30.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/database/zenpan/cyouzai_doukou_topics_h30.html). Accessed November 26, 2019.

96. 日経メディカル、NMO 処方サーベイ。「SU 薬：アマリールの断トツ変わらず。第 2 位グリベンクラミド、第 3 位グリクラジドも変化なし」 2018/01/13.

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/survey/201801/554434.html>

Accessed November 26, 2019.

97. Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetol.* 2019; 56(3):309-319.

98. Nagasawa H, Sugita I, Tachi T, et al. The Relationship Between Dialysis Patients' Quality of Life and Caregivers' Quality of Life. *Front Pharmacol.* 2018; 9:770

99. Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 90.

100. Qian D, Zhang T, Zheng P, et al. Comparison of Oral Antidiabetic Drugs as Add-On Treatments in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9 (5):1945-1958.

101. Fujita K, Kaneko M, Narukawa M. Factors Related to the Glucose-Lowering Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis Focusing on Ethnicity and Study Regions. *Clin Drug Investig.* 2017; 37(3):219-232.
102. Groot KB, Weinstein MC, Stijnen T, et al. Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models.. *Med Decis Making.* 2010; 30(2):194-205.
103. 北里 博仁, 池田 俊也, 泉 和生ら. 診療報酬明細書(レセプト)データベースから 2 型糖尿病合併症および大血管症の病期進展と医療費の関係を明らかにするための患者情報を抽出する方法の検討. *日本糖尿病情報学会論文誌* 2010; 9: 48-64.
104. 栗田 征一郎, 金森 岳広, 石倉 和秀, 他. 糖尿病足病変で入院加療した患者の実態と生命予後に影響する因子の解明. *糖尿病* 2018 年 61 巻 1 号 p. 1-8.
105. 北里博仁, 池田俊也, 泉 和生, 他. ” 診療報酬明細書から見た 2 型糖尿病患者の糖尿病合併症進展と医療費の関係 第 3 報~冠動脈疾患と脳卒中の急性期を医療費から定義する~” 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 発表, 岡山, 2010 年 5 月 29 日. 岡山国際交流センター.
106. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2018 ;41(1):14-31.

107. Kaku K, Haneda M, Sakamaki H, et al. Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Clin Ther.* 2019; 41(10):2021-2040.e11.
108. Ihana-Sugiyama N, Sugiyama T, Tanaka H, et al. Comparison of effectiveness and drug cost between dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and biguanide as the first-line anti-hyperglycaemic medication among Japanese working generation with type 2 diabetes. *J Eval Clin Pract.* 2020 Feb;26(1):299-307.
109. Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease — Results From EMPA-REG OUTCOME® —. *Circ J* 2017; 81: 227-234.
110. EBM 普及推進事業 Minds からの提言「希少疾患など、エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」<https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/Proposal2.pdf>. Accessed November 26, 2019.
111. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York. Oxford Univ Press. 2011 pp 167-168.
112. 荒木 厚 井藤 英喜. 「高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017」を踏まえた治療の要点と展望. *日年医誌* 2018 ; 55 : 1-12.

113. Lee YL, Yen SJ, Shin SJ, et al. Sever Hypoglycemia as a Predictor of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: A National Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5). pii: E681.

参考資料

表 30 国内外における糖尿病患者の心疾患予測モデル(2-1-3)

	CHS (a)	ADVANCE (b)	Fremantle (c)	HKDR (d)
Data	the Cardiovascular Health Study (CHS)	Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation (ADVANCE) trial	The Fremantle Diabetes Study	the Hong Kong Diabetes Registry
Population and sample type	Community-dwelling older adults with diabetes from four regions	Type 2 diabetes patients of 215 collaborating centers in 20 countries No known history of CVD	Community-based longitudinal observational study	Type 2 diabetes patients
Country/Area	U.S.	20 countries from Asia, Australia, Europe, and North America (k)	Australia	Hong Kong
Baseline of data	Baseline 1989-1991 1992-1993 African	Baseline 2001-2003(k)	Baseline (1993-1996)	Baseline: 1995-2005
Sample size	5888	7168	1240	3521
Calculates	10-year risk of CVD events >65 には別モデル有	4-year risk of CVD events	5-year risk of CVD events	5-year probability of CHD(MI, of IHD) *heart failure は別モデル有
Age range (setting)	66 - 78 years	≥55 years		actual 46-67 yrs
Variables	Age, race, smoking status, SBP, total cholesterol, HDL cholesterol, Creatinine, diabetic medication CRP, ABI, IMT ECG left ventricular hypertrophy	Age, Sex, duration of diabetes, pulse pressures, retinopathy atrial fibrillation, HbA1c, UA/creatinine, non-HDL hypertensive drugs	Age, sex, prior CVD ln(UA/creatinine ratio) lnHbA(1c), ln(high density lipoprotein-cholesterol), Southern European ethnic Aboriginality.	Age, sex, smoking status, duration of diabetes, SBP, eGFR, UA/creatinine non-HDL cholesterol
External validation—discrimination	the MESA: C statistics:0.65 for the basic model	DIABHYCAR:C statistics: 0.685; top-5th 37%, 82%, predicted/observed risk 0.82 HL 0.032	Not specified	Not specified

CRP: C-reactive protein; ABI: Ankle-brachial index; IMT: Intima-media thickness; EGC: electrocardiogram; UA: urinary albumin; eGFR: estimate glomerular filtration rate; MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; DIABHYCAR: The non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, and ramipril study; HL test: Hosmer and Lemeshow test.



表 30 続き

	ARIC (e)	UKPDS 56 (f)	DECODE Risk Equations(g)	JDCS/JEDIT-JJ(h)
Data	the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study	The U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)	the Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe(DECODE)	the Japan Diabetes Complications Study(JDCS) <sup>29</sup> (J-EDIT) <sup>32</sup>
Population and sample type	People with/without type 2 diabetes in four U.S. communities Without history of CHD	Newly diagnosed type 2 diabetes patients in 23 UK clinical sites Without history of CHD	Type 2 diabetes and Impaired Glucose Tolerance test patients in 14 cohorts No known history of CVD	Type 2 diabetes patients in 39 representative hospitals No known history of CVD
Country/Area	U.S.	U.K.	Europe	Japan
Baseline of data	Baseline:1987-1989	Baseline:1977-1991	Original studies reported: 1987-1997	Baseline:1995-1996 Baseline:2001-2002
Sample size	14,054 participants (1,500 with diabetes)	2,643 men and 1,897 women	16,506 men and 8,907 women	2,033 1,173
Calculates	10-year risk of CVD events	10-year risk of CHD events* *fatal/non-fatal	5- and 10-year cardiovascular mortality,	5-year risk of CVD events
Age range (setting)	45-64 years	25-65 years	30-74 years	40-70 years 65-85 years
Variables	Age, sex, ethnicity, SBP smoking status total/ HDL cholesterol. antihypertensive treatment BMI. Waist-to-hip ratio spot activity, diet resource, Serum creatinine, Serum albumin WBC, Factor VIII, LVH, IMT	Age, sex, ethnicity, smoking status, HbA1c, SBP Total and HDL cholesterol, age in years at diagnosis	Age, sex, smoking habits, arterial blood pressures, total cholesterol, BMI, fasting and 2-h glucose, diabetic status.	Sex, age, HbA1c, years after diagnosis, BMI, SBP, non-HDL cholesterol, albumin-to-creatinine ratio, atrial fibrillation, current smoker, and leisure-time, physical activity
External validation—discrimination	Not specified	HKDR(d) Overall c statistic:0.61 HL $\chi^2=230.1$ ( $p<0.0001$ ) JDCS/JEDIT-JJ (h) C statistics CHD:0.695	UKPDS: AUCROC:0.67(l)	UKPDS: Combined macro- and microvascular risks- low/high-risk patients was improved; by a net reclassification, 5.7% ( $P = 0.02$ ).

WBC: white blood cell count; LVH: left ventricular hypertrophy; AUCROC: area under the receiver operating characteristic curve.

表 31 国内外における糖尿病患者の脳卒中予測モデル(2-1-3)

	HKDR (g)	UKPDS 60 (j)
Data	the Hong Kong Diabetes Registry	The U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)
Population and sample type	Type 2 diabetes patients Without history of Stroke	Newly diagnosed type 2 diabetes patients in 23 UK clinical sites Without history of Stroke
Country/Area	Hong Kong	U.K.
Baseline of data	Baseline: 1995-2005	Baseline:1977-1991
Sample size	7209	2,643 men and 1,897 women
Calculates	The 5-year probability of stroke	10-year risk of stroke events* *fatal/ non-fatal
Age range	Actual 46-67 years	25-65 years
Variables	Age, HbA1c, UA/creatinine History of coronary heart disease	Age, sex, smoking status atrial fibrillation, SBP total/HDL cholesterol, duration of diabetes
External validation—discrimination	Not assessed	HKDR: Unadjusted AUCROC 0.588 JDCS/JEDIT-JJ (h) C statistics CHD:0.625

表 32 その他、費用効果分析に汎用されている医療経済モデル

Study/model	Modeling technique ^Time horizon	Diabetes-related complications	Tx-related (un)wanted effects	*Approach to link factors to diabetes-related complications	Validation
M. Charokopou et al, 2016(identified from searches conducted from 2008 to 2013)					
McEwan et al., 2006	Micro-Markov	MI, stroke, ESRD,	HbA1c, BMI, SBP, lipids,	*Applying UKPDS risk equations.	Internal and External
Cardiff model(m)	^Lifetime	VL, amputation	hypoglycemia, weight		
Willis et al., 2011	Micro-Markov	MI, stroke, IHD, CHF,	HbA1c, BMI, SBP, lipids,	*Applying UKPDS risk equations.	Internal and External
ECHO-T2DM model(n,o)	^Lifetime	CKD, neuropathy, retinopathy	hypoglycemia, weight change, peripheral edema		
Eddy et al, 2003	Continuous-time	MI, stroke, CHF	HbA1c, BMI, SBP, lipids,	*Applying UKPDS risk equations.	Internal and External
Archimedes(p)	discrete event simulation	nephropathy, neuropathy, retinopathy			
The CDC cost- effectiveness group, 2002	Micro-Markov ^for 10 years	stroke, CHD nephropathy,	Fasting plasma glucose HbA1c, SBP, lipids,	*Applying UKPDS risk equations.	Internal and External
CDC-RTI Diabetes Cost- Effectiveness model(q)	decimal years group	neuropathy, retinopathy	hypoglycemia		

ESRD: end-stage renal disease, CKD: chronic kidney disease, CHD: coronary heart disease; MI: myocardial infarction;

IHD: ischemic heart disease; CHF: congestive heart failure; VL: vision loss; Tx: treatment, HbA1c: Glycated hemoglobin A1c, BMI: body mass index;

SBP: systolic blood pressure

表 30-32 的参考

- a. Mukamal KJ, Kizer JR, Djousse L, et al. Prediction and classification of cardio vascular disease risk in older adults with diabetes. *Diabetologia* 2013; 56:275-83.
- b. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18(3):393-8.
- c. Davis WA, Knudman MW, Davis TM. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Intern Med J*. 2010;40:286-92.
- d. Yang X, So WY, Kong AP, et al. Development and validation of a total coronary heart disease risk score in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2008;101:596-601.
- e. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, et al. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2777-84.
- f. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671-79.
- g. Balkau B, Hu G, Qiao Q, et al. European Diabetes Epidemiology Group: Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor: the DECODE Study. *Diabetologia* 2004;47:2118-2128
- h. Tanaka S, Tanaka S, Imuro S, et al. Predicting Macro- and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:1193-9.
- i. Yang X, So WY, Kong AP et al. Development and validation of stroke risk equation for Hong Kong Chinese patients with type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2007; 30:65-70
- j. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002; 33:1776 -1781
- k. Heller SR. A Summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl 2): S357-S361
- l. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, et al. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1292-1293, 2007.
- m. McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, et al. Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9
- n. Willis M, Neslusan C, He J, et al. The economic impact of weight loss in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and younger than fifty in Sweden. *Value Health* 2011;14:A479

表 33 経口血糖降下薬の薬剤価格 (SU薬の第一、第二世代。チアゾリジン薬を除く。) 2019/12 現在

種別	一般名	製品名	後発品	規格/ 剤型	用法・用量	薬剤価格	
						1日あたり	剤型当たり
スルホニル 尿素薬	グリメピリド	アマリール錠		0.5、1、 3mg	1日0.5~1mgより開始。 維持量は通常1日1~ 4mg。1日最高投与量は 6mgまで。	15.9	15.9
		アマリールOD錠				9.9	9.9
		グリメピリド錠	○				
		グリメピリドOD錠	○				
速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス錠		30、 90mg	通常1回90mgを1日3 回。1回量を120mgまで増 量できる。	120.3	40.1
		ファステイック錠				122.7	40.9
		ナテグリニド錠	○			69	23
		グルファアスト錠				120.3	40.1
α-グルコシダーゼ阻害薬	レパグリニド	シユアポスト錠		0.25、 0.5mg	1回0.25mgより開始、1日 3回。維持用量は通常1回 0.25~0.5mg。1回量を 1mgまで増量できる。	100.2	33.4
		グルコバイ錠				98.1	32.7
		グルコバイOD錠				57.6	19.2
		アカルボース錠	○				
α-グルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース	ベイスン錠		0.2、 0.3mg	通常1回0.2mgを1日3 回。1回量を0.3mgまで増 量できる。	94.5	31.5
		ベイスンOD錠				36.9	12.3
		ベグリラート錠	○				
		ボグリボース錠	○				

表 33 の続き

種別	一般名	製品名	後発品	規格／ 剤型	用法・用量	薬剤価格	
						1日あたり	剤型当たり
β-グルコシダーゼ 阻害薬	ボグリボース	ボグリボース OD錠	○	0.2、 0.3mg	通常 1回 0.2mg を 1日 3 回。1回量を 0.3mg まで増 量できる。	36.9	12.3
		ボグリボース ODフ イルム	○			49.8	16.6
	ミグリトール	セイブル錠		25、50、 75mg	通常 1回 50mg を 1日 3 回。1回量を 75mg まで増 量できる。	113.1	37.3
		セイブル OD錠					
ビグアナイド薬	メトホルミン	メトグルコ錠			1日 500mg より開始、通常 1日 2～3 回に分割して 1日 750～1,500mg とする。1 日最高投与量は 2,250mg ま で。	29.7	9.9
		メトホルミン塩酸塩 錠	○	250、 500mg		29.7	9.9
		グリコラン錠	○	250mg	1日量 500mg より開始。1 日最高投与量は 750mg。	19.2	9.6
	ブホルミン	ジベトス錠	○		SU 剤が効果不十分な場 合、使用不適當な場合にの み使用。1日量 100mg より 開始。1日最高投与量は 150mg。		
		ジベトン S 腸溶錠		50mg		19.2	9.6
						250mg	50mg

表 33 の続き

種別	一般名	製品名	発売年	規格／ 剤型	用法・用量	薬剤価格		
						1日あたり	剤型当たり	
DPP-4 阻害薬	シタグリブチン	グラクテイク錠	2009	12.5、 25、50、 100mg	通常 50mg1 日 1 回。 100mg1 日 1 回まで増量で きる。	132.4	132.4	
		ジャヌビア錠	2009			129.5	129.5	
	ビルダグリブチン	エクア錠	2010	50mg	通常 50mg1 日 2 回。50mg を 1 日 1 回に減量できる。	150.6	75.3	
	アログリブチン	ネシーナ錠	2010	6.25、 12.5、 25mg	通常 25mg1 日 1 回。	170.1	170.1	
	リナグリブチン	トラゼンタ錠	2011	5mg	通常 5mg1 日 1 回。	155.4	155.4	
	テネリグリブチン	テネリア錠	2012	20mg	通常 20mg1 日 1 回。 40mg1 日 1 回に増量でき る。	154.6	154.6	
	アナグリブチン	スイニー錠	2012	100mg	通常 100mg1 日 2 回。1 回 量を 200mg まで増量でき る。	124.4	124.4	
	サキサグリブチン	オングリザ錠	2013	2.5、 5mg	通常 5mg1 日 1 回。2.5mg を 1 日 1 回に減量できる。	126.2	126.2	
	トレラグリブチン	ザファテック錠	2015	25、50、 100mg	通常 100mg 週 1 回。	139.4	976.1	
								100mg

表 33 の続き

種別	一般名	製品名	発売年	規格/ 剤型	用法・用量	薬剤価格	
						1日あたり	剤型当たり
DPP-4 阻害薬	オマリグリプチン	マリセブ錠	2015	12.5、 25mg	通常 25mg 週 1 回。	138.8	971.3 25mg
	イブラグリフロジ ン	スーグラ錠	2014	25、 50mg	通常 50mg1 日 1 回。 100mg1 日 1 回まで増量で きる。	200.2	200.2 50mg
SGLT2 阻害薬	ダパグリフロジン	フォシーガ錠	2014	5、10mg	通常 5mg1 日 1 回。10mg1 日 1 回に増量できる。	198.5	198.5 5mg
	ルセオグリフロジ ン	ルセファイ錠	2014	2.5、 5mg	通常 2.5mg1 日 1 回。 5mg1 日 1 回に増量でき る。	189	189 2.5mg
	トホグリフロジン	アプルウェイ錠	2014	20mg	通常 20mg1 日 1 回。	202.1	202.1
		デバルザ錠	2014	20mg		199.1	199.1
	カナグリフロジン	カナグル錠	2014	100mg	通常 100mg1 日 1 回。	190.5	190.5 100mg
	エンパグリフロジ ン	ジャデアイアンス 錠	2015	10、 25mg	通常 10mg1 日 1 回。 25mg1 日 1 回に増量でき る。	198.7	198.7 10mg

糖尿病リソンスガイド. 第一部 医薬品・医療機器・検査機器・試薬, 糖尿病医療 進歩の歴史 > 治療薬の進歩. 糖尿病治療研究会・  
日本糖尿病財団・日本医療・健康情報研究所 (樹創新社) <http://dm-rg.net/>. Accessed November 26, 2019



表 34 合併症を伴わない費用(薬剤費用を除く)

医療機関		保険点数			頻度	
		病院	診療所	2年目以降		
診察料	初診料	282			1回のみ	
	再診料		72	72	毎回	
	外来診療料					
	明細書発行体制等加算	1	1	1	毎回	
	外来管理加算		52	52	毎回	
指導料	特定疾患療養管理料(200床未満)	87			毎回	
	特定疾患療養管理料(診療所)		225	225	毎回	
	在宅自己注射指導管理料	-	-	-	-	
	血糖自己測定器加算(月40回以上)	-	-	-	-	
	血糖自己測定器加算(月30回以上)	-	-	-	-	
検査料	生化学的検査(1)(10項目以上) グルコース、血中ケトン体 血清クレアチニン	115	115	115	毎回	
	ヘモグロビンA1c	49	49	49	毎回	
	尿中一般物質定性半定量検査 蛋白、糖、アセトン体	26	8.7	26	年4回	
	尿中特殊物質定性定量検査 尿中アルブミン定量	105	17.5		年2回	
	精密眼底検査(片側)	112			年1回両眼	
	外来迅速検体検査加算(3項目)	30			毎回	
	末梢血液一般検査		21	21	毎回	
	血液採取(静脈)	30	30	30	毎回	
	判断料	血液学的検査判断料	125	125	125	毎回
		生化学的検査(1)判断料	144	144	144	毎回
処方料	処方せん料(その他)	68	68	68	毎回	
	特定疾患処方管理加算2		66	66	毎回	
特定疾患 治療管理料	外来栄養食事指導料(個別)	260			年1回	
	集団栄養食事指導料	80			実施しない	
	合計	1434	994.2	994		

薬局		再診			
		初診			
調剤料	調剤基本料	41	41	41	
	後発医薬品調剤体制加算 (調剤割合 75%以上)	18	18	18	
	内服薬調剤料	86	86	86	
薬学管理料	薬剤服用歴管理指導料	41	41	41	
	服薬情報提供料	20	20	20	
	合計	206	206	206	
	総合計(1月/3か月)	1,640	1,200	1,200	

初年度→ 129,216  
二年目以降→ 44,934